





Aus dem Institut für Anaesthesiologie  
der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. K. Peter

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER THIOPENTALDISTRIBUTION IN  
PLASMA UND BLUT JUNGER UND ALTER CHIRURGISCHER PATIENTEN  
WÄHREND NARKOSEEINLEITUNG

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Joachim L u e g  
aus Münster

München 1984

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.85

## Für meine Eltern

## Vorwort

Herrn Prof. Dr. K. Peter danke ich für die großzügige Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. U. Finsterer danke ich für Rat, wertvolle Anregungen und anschließende Durchsicht der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Taeger für die konsequente Betreuung der Studie, sowie für seine konstruktive Kritik und tatkräftige Unterstützung.

Des weiteren danke ich den zahlreichen Kollegen der Anaesthesie für die freundliche Mithilfe bei der Gewinnung der Blutproben.

Besonders danken möchte ich auch den medizinisch-technischen Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Ursula Göttler, Frau Petra Arnold, Frau Inge Fottner, Frau Sigrid Schiffelholz und Frau Elfi Unterberg, die mir mit Rat und Tat bei der Bedienung der Geräte und der Auswertung der Analysen zu Hilfe kamen und die Abbildungen anfertigten.

## Inhaltsverzeichnis

Seite

|        |                                                                        |    |
|--------|------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.     | Einleitung                                                             | 1  |
| 2.     | Versuchsplan, Material und Methoden                                    | 6  |
| 2.1.   | Patienten                                                              | 6  |
| 2.1.1. | Auswahlkriterien                                                       | 6  |
| 2.1.2. | Ausschlußkriterien                                                     | 7  |
| 2.1.3. | Gruppierungen                                                          | 7  |
| 2.2.   | Prämedikation                                                          | 7  |
| 2.3.   | Dosisfestlegung                                                        | 8  |
| 2.4.   | Medikamentenapplikation und Probenentnahme                             | 9  |
| 2.5.   | Aufarbeitung der Proben                                                | 10 |
| 2.5.1. | Bestimmung der klinischen Laborparameter                               | 10 |
| 2.5.2. | Fraktionierung der Proben                                              | 10 |
| 2.5.3. | Thiopentalextraktion                                                   | 11 |
| 2.5.4. | Gaschromatographische Analyse des Barbitur-<br>säuregemisches          | 13 |
| 2.6.   | Grundlagen und Formeln für die Berechnungen                            | 16 |
| 2.6.1. | Berechnung der Plasmaproteinbinderate und<br>der Erythrozytenbinderate | 16 |
| 2.6.2. | Statistik                                                              | 19 |
| 3.     | Ergebnisdarstellung                                                    | 20 |
| 3.1.   | Kenngrößen der einzelnen Patienten aller<br>drei Gruppen               | 20 |
| 3.1.1. | Alter, Größe, Gewicht und Dosis                                        | 20 |
| 3.1.2. | Laborparameter der drei Gruppen                                        | 23 |
| 3.2.   | Thiopentaldistribution im Plasma der alten<br>Patienten der Gruppe 1   | 24 |

|        |                                                                                                      |    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2.1. | Einzeldarstellung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 1                                          | 24 |
| 3.2.2. | Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 1 (durchschnittliches Lebensalter: 66 Jahre) | 37 |
| 3.3.   | Thiopentaldistribution im Plasma der Patienten der Gruppe 2 (Durchschnittsalter: 25 Jahre)           | 42 |
| 3.3.1. | Einzeldarstellung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 2                                          | 42 |
| 3.3.2. | Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe 2                                                          | 56 |
| 3.3.3. | Vergleich der Ergebnisse der Gruppen 1 und 2                                                         | 61 |
| 3.4.   | Thiopentaldistribution im Vollblut der Patienten der Gruppe 3                                        | 63 |
| 3.4.1. | Einzeldarstellung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 3                                          | 63 |
| 3.4.2. | Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe 3 (Durchschnittsalter 67 Jahre)                            | 76 |
| 3.4.3. | Vergleich der Ergebnisse der Gruppe 3 mit den Ergebnissen der Gruppen 1 und 2                        | 80 |
| 3.5.   | Statistische Auswertung der in der Studie gewonnenen Ergebnisse                                      | 83 |
| 3.5.1. | Abhängigkeit der Plasmaproteinbinderate von den Thiopentalkonzentrationen im Plasma                  | 83 |
| 3.5.2. | Ausmaß der Plasmaproteinbindung bei jungen und alten Patienten                                       | 85 |
| 3.5.3. | Altersabhängigkeit der Plasmaproteinbindungsrate                                                     | 85 |
| 3.5.4. | Abhängigkeit der gemittelten Plasmakonzentration vom Haematokrit                                     | 86 |
| 3.5.5. | Abhängigkeit der Plasmaproteinbindungsrate von der Plasmaproteinkonzentration                        | 88 |

|          | Seite                                                                                                                                                   |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.5.6.   | Verhältnis von applizierter Dosis zu er-<br>reichten mittleren Konzentrationen unter<br>dem Aspekt der unterschiedlichen Dosierungs-<br>vorschriften 88 |
| 3.5.7.   | Abhängigkeit des Dosis-Konzentrationsver-<br>hältnisses vom Alter 94                                                                                    |
| 4.       | Diskussion 96                                                                                                                                           |
| 4.1.     | Methoden, Kritik 96                                                                                                                                     |
| 4.1.1.   | Patientenauswahl 96                                                                                                                                     |
| 4.1.2.   | Prämedikation 96                                                                                                                                        |
| 4.1.3.   | Probengewinnung und Analyse 97                                                                                                                          |
| 4.2.     | Einflußgrößen des Thiopentalangebots am Ge-<br>hirn 99                                                                                                  |
| 4.2.1.   | Bedeutung des initialen Verteilungsvolumens<br>für das Thiopentalangebot am Gehirn 100                                                                  |
| 4.2.2.   | Die Plasmaproteinbinderate als Einfluß-<br>größe auf den Thiopentalsäuregehalt des<br>Plasmawassers 101                                                 |
| 4.2.2.1. | Konzentrationsabhängigkeit der Protein-<br>binderaten 102                                                                                               |
| 4.2.2.2. | Abhängigkeit der Binderaten von der Konzen-<br>tration und Zusammensetzung der Plasmapro-<br>teine 105                                                  |
| 4.2.2.3. | Altersabhängigkeit der Binderaten 106                                                                                                                   |
| 4.2.2.4. | Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration<br>auf die Plasmaproteinbindung 106                                                                           |
| 4.2.2.5. | Interaktionen an den Thiopentalbindestellen<br>mit Arzneimitteln und körpereigenen Stoffen 107                                                          |
| 4.2.3.   | Die Bedeutung der Thiopentalaufnahme in in-<br>takte Erythrozyten für seine Plasmawasser-<br>konzentration 108                                          |

|        |                                                                                                                               | Seite |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.2.4. | Abhängigkeit des Thiopentalgehaltes im<br>Plasmawasser von Plasmaproteinbindung und<br>Erythrozytenaufnahme - eine Gewichtung | 111   |
| 4.3.   | Zur Bedeutung unserer Versuchsergebnisse<br>für die klinische Praxis                                                          | 111   |
| 5.     | Zusammenfassung                                                                                                               | 113   |
| 6.     | Literaturverzeichnis                                                                                                          | 115   |

## 1. Einführung

1934 in die Klinik eingeführt, wird Thiopental heute weltweit und wohl auch am häufigsten zur intravenösen Narkoseeinleitung angewendet. Nach DUNDEE (18) ist dieses Barbiturat auf Grund seiner günstigen Eigenschaften der Standard, an dem sich alle anderen Einleitungsnarkotika messen lassen müssen. Die Handhabung ist einfach. Die Patienten schlafen rasch und angenehm ein und wachen nach klinisch üblichen Dosen auch rasch wieder auf. Der schnelle Wirkungseintritt ermöglicht eine Dosierung nach Wirkung und schützt so vor Überdosierung, deren Auswirkungen auf Herz und Kreislauf besonders zu fürchten sind (2, 3, 21). Bei korrekter Anwendung kommt es zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung der Organfunktionen.

Thiopental wirkt narkotisch durch generalisierte, abgestufte Hemmung aller Strukturen des Gehirns. Nun bilden die Kapillaren des Gehirns eine ungewöhnlich dichte Barriere, die Blut-Hirn-Schranke (7, 49), die von nicht aktiv transportierten Substanzen nur dann rasch überwunden werden kann, wenn diese fettlöslich sind. Im Falle des Thiopentals gilt dies allein für die physikalisch im Plasmawasser gelöste Thiopentalsäure (5, 32, 38, 42), eine schwache Säure mit einem  $pK_a$  von 7,6 (Abb. 1). Intravenös appliziert, wird Thiopental mit dem Blutstrom zum Gehirn transportiert. Im Blut verteilt sich die Substanz auf Plasmawasser, Plasmaproteine und Erythrozyten. Die Konzentration der Thiopentalsäure des Plasmawassers wird von der Konzentration, der Zusammensetzung und Affinität der Bindestellen der Plasmaproteine und Erythrozyten bestimmt (53), und ist ihrerseits eine der Determinanten für die Lage des Pseudover-

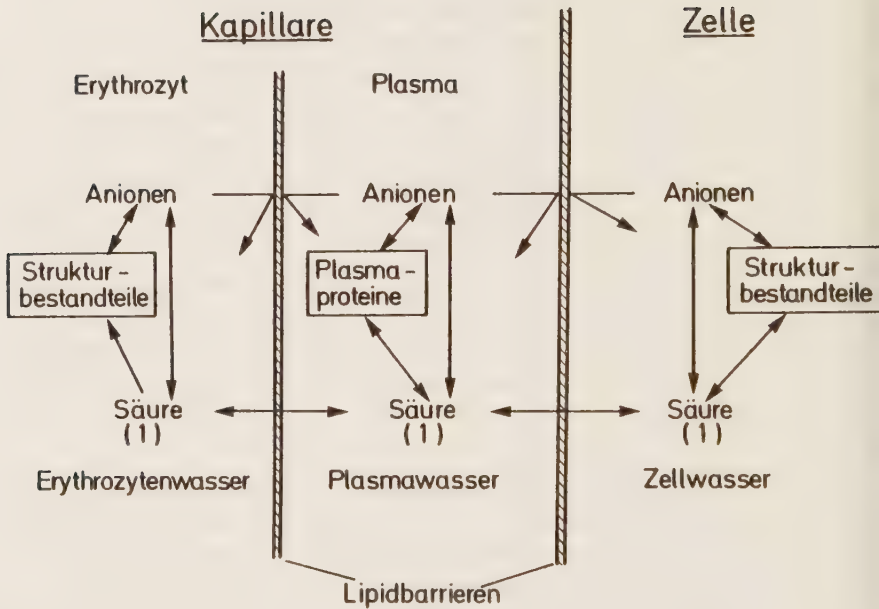


Abb. 1: Verteilung von Thiopental über biologische Membranen im Kapillarstromgebiet.

teilungsgleichgewichts über die Blut-Hirn-Schranke. Die Thiopentaldistribution im Blut chirurgischer Patienten ist von SCHULTZE (53) bereits ausführlich untersucht worden, jedoch unter Verwendung einer einzigen Thiopentalakon-

zentration. Während Narkoseeinleitung kommt es aber zu einem raschen Ansteigen und Absinken der Arzneimittelkonzentration, deren Größenordnung im Einzelnen noch kaum bekannt ist. Die Unsicherheit über die Höhe der erreichten Thiopentalkonzentrationen ist insofern unerwünscht, als Berichte vorliegen, die auf eine abnehmende Plasmaproteinbindung bei hohen Arzneimittelkonzentrationen (größer 100 bis 150  $\mu\text{g/ml}$ ) hindeuten (47, 38), und es auch Hinweise gibt, daß bei rascher Injektion einer definierten Dosis die Wirkung stärker ist, als bei langsamerer Injektion (2, 38, 42; Abb. 2). Ein wesentlicher Teil der zu anaesthetisierenden Patienten ist höheren Alters. DUNDEE (18) hat bereits 1954 darauf hingewiesen, daß ältere Menschen eine niedrigere Thiopentaldosis zur Narkoseeinleitung benötigen als jüngere. Dies könnte z.B. darauf beruhen, daß das initiale Thiopentalverteilungsvolumen älterer Patienten kleiner ist, als dasjenige jüngerer Jahrgänge, wie HOMER et al. (27) berichten. Bei einer auf das Körpergewicht bezogenen Dosierung müßte sich ein kleineres initiales Verteilungsvolumen in bei älteren Patienten höheren Plasma- respektive Blutkonzentrationen unmittelbar nach Injektion niederschlagen. Eine weitere Möglichkeit wäre aber, daß die Plasmaproteinbindung im Alter abnimmt und so die Konzentration der undissoziierten Thiopentalsäure im Plasmawasser steigt. Wir haben die hier angeschnittenen Fragen zum Anlaß genommen, die Thiopentaldistribution im Plasma respektive Blut chirurgischer Patienten während Narkoseeinleitung zu untersuchen, wobei wir junge mit älteren Patienten verglichen. Weiterhin sind wir der Frage nachgegangen, ob eine Dosierung nach fettfreier Körpermasse bei unseren Patienten zu weniger stark schwankenden, maximalen Blutkonzentrationen führt als die häufig in wissenschaftlichen Arbeiten verwendete Dosierung nach Körpergewicht, wobei wir uns klar

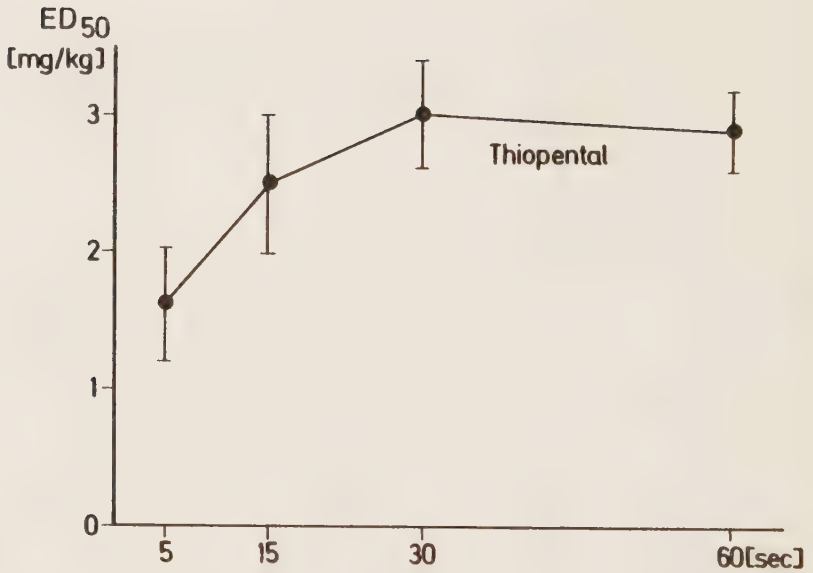


Abb. 2: Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit auf die hypnotische Wirkung einer definierten Thiopentaldosis (nach AVELING (2)). ED<sub>50</sub> (Effektive Dosis) ist die Dosis, bei welcher 50% der Individuen eines Kollektivs eine bestimmte Wirkung zeigen.

darüber waren, daß letztlich nach Wirkung dosiert werden sollte. Schließlich wollten wir prüfen, wie stark die Thiopentaldistribution in Plasma und Blut interindividuell schwankt und ob sich Korrelationen mit der Proteinkonzentration des Plasmas und dem Haematokrit der Patienten finden lassen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten

#### 2.1.1. Auswahlkriterien

Zur Bearbeitung unserer Fragestellungen benötigten wir zwei Patientenkollektive, von denen die eine Gruppe aus jungen Patienten von ca. 20 bis 30 Jahren, die andere Gruppe aus Patienten in höherem Lebensalter, von ca. 50 bis 70 Jahren, bestehen sollte. Da die Thiopentaldistribution im arteriellen Blut gemessen werden sollte, kamen nur solche Patienten in Frage, bei denen der elektive Eingriff per se eine Arterienpunktion zur arteriellen Druckmessung erforderte. Für diese Prämissen boten sich uns Patienten zweier Operationsindikationen an. In aller Regel sind es Patienten in höherem Lebensalter, die sich wegen einer Stenose der Aa. carotides einer Desobliteration dieser Gefäße unterziehen müssen. Bei diesem Eingriff ist eine engmaschige Blutdruckkontrolle von essentieller Bedeutung, da die Patienten während der Bypassphase von einer Ischämie des Gehirns bedroht sind. Deswegen ist bei dieser Indikation eine arterielle Blutdruckmessung regelmäßig erforderlich. Demgegenüber sind es häufig junge Patienten, die wegen einer Schalleitungsschwerhörigkeit am Mittelohr operiert werden. Bei dieser Operation, die mittels Operationsmikroskop durchgeführt werden muß, wird zur Verringerung der Blutung im Operationsgebiet häufig eine kontrollierte Blutdrucksenkung durchgeführt. Wegen der Gefahren einer zu ausgeprägten arteriellen Hypotension erscheint auch hier eine blutige Druckmessung indiziert.

### 2.1.2. Ausschlußkriterien

Solche Patienten waren von der Untersuchung ausgeschlossen, bei denen der Verdacht auf eine maligne Erkrankung vorlag. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit anamnestisch bekannter Leber- oder Nierenerkrankung, da diese Krankheiten mit der Plasmaproteinbinderate von Thiopental interferieren (1, 21, 22, 33, 48).

### 2.1.3. Gruppierungen

Die Thiopentaldistribution im Plasma untersuchten wir vergleichend an alten und jungen Patienten. Die alten Patienten bildeten die Gruppe 1, die jungen Patienten waren in Gruppe 2 zusammengefaßt. Die Patienten der Gruppen 1 und 2 erhielten Thiopentaldosen, die auf ihr Körpergewicht bezogen waren. Später wurde noch eine dritte Gruppe von Patienten in die Untersuchung aufgenommen, um die Thiopentalaufnahme in die Erythrozyten zu untersuchen und der Frage nachzugehen, ob eine Thiopentaldosierung, die auf die fettfreie Körpermasse bezogen ist, in weniger variablen Thiopentalblutkonzentrationen resultiert. Die Patienten der dritten Gruppe stammten aus beiden Altersklassen. In der folgenden Übersicht (Tab. 1) sind die drei Gruppen und ihre Unterscheidungsmerkmale aufgeführt.

### 2.2. Prämedikation

Die Prämedikation war nicht standardisiert. Die Patienten erhielten am Abend ein Benzodiazepin per os und 30 bis

|                                   | Gruppe 1       | Gruppe 2        | Gruppe 3                    |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------|
| Alter                             | alte Patienten | junge Patienten | junge + alte Patienten      |
| Bestimmung der Thiopentaldistr.in | Plasma         | Plasma          | Vollblut                    |
| Thiopentaldosierung nach          | Körpergewicht  | Körpergewicht   | fettfreie Körpermasse (LBM) |

Tab. 1: Gruppeneinteilung und Unterscheidungsmerkmale  
(LBM = lean body mass (60))

60 Minuten vor Narkoseeinleitung eine Mischung aus einem Opiat, einem Neuroleptikum und Atropin intramuskulär injiziert. Die Dosis war vom jeweils eingeteilten Anaesthesisten in Abhängigkeit von Eingriff und Allgemeinzustand des Patienten festgesetzt worden.

Alle Patienten erhielten unmittelbar vor Narkoseeinleitung 0,1 mg Fentanyl und 1,0 mg Pancuronium.

### 2.3. Dosisfestlegung

Die Dosierung des Thiopentals wurde unterschiedlich festgesetzt. Bei den Gruppen 1 und 2 wurde die Thiopentaldosierung auf das Körpergewicht bezogen. Die Patienten bekamen 4 mg Thiopental/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. In der dritten Gruppe wurde die Dosierung auf die fettfreie Körpermasse (LBM = lean body mass) bezogen, die sich nach folgender

Formel (aus 60) berechnen läßt (umgeformt auf cm und kg).

$$\% \text{ Fett} = 90 - 0,8 \times (\text{Körpergröße} - \text{Bauchumfang})$$

$$\text{LBM} = (100 - \% \text{ Fett})/100 \times \text{Körpergewicht}.$$

Die Dosis in der dritten Gruppe betrug 5 mg Thiopental /kg LBM und entsprach damit im Schnitt der allgemein üblichen Dosierung von 4 mg/kg Körpergewicht, da unsere Patienten durchschnittlich 23,6% Fett aufwiesen.

#### 2.4. Medikamentenapplikation und Probenentnahme

Nach Anlegen einer Blutdruckmanschette und dem Anschluß des Patienten an einen EKG-Monitor, wurde die A. radialis am linken Arm (bei Linkshändern am rechten Arm), und eine Vene am anderen Arm in Lokalanästhesie kanüliert. Nach Abnahme einer Leerprobe wurde die für den jeweiligen Patienten errechnete Dosis Trapanal<sup>R</sup> (ein Gemisch aus 94% Thiopentalnatrium und 6% Natriumkarbonat) mittels Perfusor (Modell ED Braun Melsungen, umgebaut für eine Flußrate von 20 ml/min) gleichmäßig innerhalb von 60 Sekunden injiziert. 10 Sekunden nach dem Start der Thiopentalapplikation begannen wir mit der Entnahme von 10 arteriellen Blutproben, die wir in konusheparinisierte 5 ml-Einmalspritzen aufzogen. Der Zeitabstand zwischen der Entnahme der einzelnen Blutproben betrug, verursacht durch Spritzenwechsel, jeweils ca. 4 Sekunden. Jede Blutprobe wurde über einen Zeitraum von ca. 7 Sekunden möglichst gleichmäßig abgenommen, so daß 120 Sekunden nach dem Start der Thiopentalinfusion die Probenentnahme abgeschlossen war.

## 2.5. Aufarbeitung der Proben

### 2.5.1. Bestimmung der klinischen Laborparameter

Aus der Leerprobe bestimmten wir die arteriellen Blutgase in einem Blutgasanalysator (Technicon BFA II). Der Haematokrit wurde mittels Haematokritzentrifuge (Hawksley, England) bestimmt. Die Haemoglobinkonzentration wurde nach der Haemoglobin-Cyanid-Methode gemessen. Der Rest der Leerprobe wurde zentrifugiert und das Plasma abgehebert. Anschließend wurden Osmolarität und Proteinkonzentration des Plasmas gemessen.

### 2.5.2. Fraktionierung der Proben

Die 10 arteriellen Blutproben wurden folgendermaßen fraktioniert: Zunächst wurden nach gründlichem Durchmischen 1000 µl Vollblut abpipetiert und vor ihrer weiteren Verarbeitung aus zeittechnischen Gründen bei -30° C eingefroren. Der Rest des Blutes wurde bei 3000 g 10 Minuten lang zentrifugiert (Varifuge rs, Heräus Christ, Osterode am Harz), das Plasma abgehebert und ebenfalls bei -30°C bis zur Analyse eingefroren. Da die Plasmawasserkonzentration des Thiopentals nicht unmittelbar erfaßt werden kann, haben wir die Methode der Gleichgewichtsdialyse angewendet (29, 41). Sämtliche Plasmen wurden noch am Versuchstag dialysiert. Wir verwendeten hierzu das Dialysiergerät Dianorm (Bachofer, Reutlingen). Das Gerät besteht aus vier Zellenträgereinheiten mit je 5 Teflondialysezellen, die durch die Dialysemembran in zwei gleich große Hälften geteilt wird. Die in die Zellenträgereinheiten eingespannten Dialysierzellen werden im Wasserbad bei 37° C mit einer Geschwindig-

keit von 12 Umdrehungen pro Minute gedreht. Als Membran fungierte eine "Bachofer-Dialysemembran" aus Zellulose (Bestellnummer 10.14, molekulare Ausschlußgrenze: 10.000). Wir arbeiteten in Anlehnung an die von CHRISTENSEN et al. (13) beschriebene Methode, bei der 1 ml Plasma gegen 1 ml eines Phosphatpuffers mit einem dem Leerplasma angenäherten pH und einer entsprechenden Osmolarität äquilibriert wurde. Auf Grund eigener Vorversuche und der Untersuchungen von CHRISTENSEN (13) setzten wir die Dialysierzeit auf 3 Stunden fest, weil sich innerhalb dieser Zeit die Verteilung von Thiopental auf beiden Seiten der Membran stabilisiert hat. Das Dialysat wurde ebenfalls bei  $-30^{\circ}\text{C}$  bis zur Messung eingefroren. Die Lagerungsdauer aller Proben bis zur Analyse betrug maximal 1 bis 2 Wochen. Durch eine so kurzfristige Lagerung werden die Thiopentalkonzentrationen der verschiedenen Flüssigkeiten nicht verändert (15, 25, 39). Nach der Fraktionierung waren wir also im Besitz von 2 respektive 3 verschiedenen Proben bekannten Volumens aus den für unsere Untersuchung wichtigen Verteilungsräumen des Blutes.

### 2.5.3. Thiopentalextraktion

Für die Analyse im Gaschromatographen wurden Blut, Plasma und Dialysat nach folgendem Schema aufgearbeitet, das einer leichten Modifikation der Methode von VAN HAMME und GHONEIM (26) entspricht. Alle Reagenzien stammten von Merck und hatten die Reinheitsstufe pro analysi.

#### Aufarbeitungsvorschrift für die Thiopentalextraktion

1. Einem definierten Volumen Vollblut, Plasma oder Dialysat werden 1 ml einer Butobarbitallösung in Propanol-2

(10 µg Butobarbital/ml) als innerer Standard zugesetzt. (Durch die Eiweißfällung mittels Propanol-2 haben die Autoren (26) die Barbituratausbeute erheblich verbessern können.) Dem Gemisch werden 3 ml  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (zur Überführung der Barbiturate in die lipophilen Säuren) und 5 ml Hexan (Lösungsmittel) zugesetzt.

2. 10 Minuten schütteln (Vortex Evaporator, Buchler U.S.A., niedrigste Stufe).  
10 Minuten zentrifugieren (3000 g, Varifuge rs, Heräus Christ, Osterode am Harz).  
15 Minuten bei  $-70^\circ \text{C}$  einstellen (Kelvinator, Serie 100, Manitowoc, Wisconsin, U.S.A.). Der Lösungsmittelüberstand wird vom gefrorenen wässrigen Unterstand dekantiert.
3. 5 ml Hexan der aufgetauten wässrigen Phase zugeben und den Extraktionsschritt wiederholen.
4. Den vereinigten Hexanextrakten werden 4 ml NaOH, 2,5 molar zugesetzt (Überführung der Barbiturate in die polare, hydrophile Phase).
5. 10 Minuten schütteln (wie unter 2.)  
10 Minuten zentrifugieren (3000 g), Hexanüberstand absaugen und werfen.
6. Der 2,5 molaren NaOH werden 3 ml Hexan zugesetzt und Schritt 5 wiederholt zum Entfernen lipophiler Verunreinigungen.
7. Der 2,5 molaren NaOH werden 4 ml einer 3 molaren Salzsäure zugesetzt (zur Überführung der Anionen in lipidlösliche Säure) und 3 ml Dichlormethan. Das Gemisch wird 10 Minuten geschüttelt (wie unter 2.) und 10 Minuten zentrifugiert (3000 g). Der wässrige Überstand wird abgesaugt und verworfen. Der Dichlormethanunterstand mit den darin

gelösten Barbituraten wird in Spitzgläser übergeführt und unter Stickstoff bei 60° C verdampft.

8. Die am Glasboden abgesetzten Barbiturate werden in 20 µl Äthanol gelöst, für 20 bis 30 Sekunden gründlich gemischt und ein Aliquot davon auf die Trennsäule des Gaschromatographen aufgegeben.

#### 2.5.4. Gaschromatographische Analyse des Barbitursäuregemisches

Die Bedingungen für die gaschromatographische Analyse entsprechen im wesentlichen wieder den Angaben von VAN HAMME und GHONEIM (26). Das von uns benutzte Gerät (Hewlett-Packard, Modell 5840) ist mit einem Flammenionisationsdetektor ausgerüstet. Die Trennsäule (Glas, 120 cm lang, 2/6 mm Innen/Außendurchmesser, silanisiert mit Dimethyldichlorsilan) ist mit Gas-Chrom-Q (WHP 80/100 mesh, Serva, Heidelberg) beschickt, das mit 3%-igem Poly-A belegt ist. Die von den Autoren (26) angegebene flüssige Phase (5% OV-1) führte zu einem starken Verschmieren der Peaks, weshalb wir die von SENELLO und COHN (55) empfohlene flüssige Phase Poly-A 103 verwendeten. Bei dieser Phase ist zu beachten, daß die Trennsäule vor dem Aufheizen des Säulenofens ca. 10 Minuten mit dem Trägergas gespült wird, um eine Oxydation der flüssigen Phase zu vermeiden. Injektorport- und Detektortemperaturen wurden auf 230° C und 300 ° C eingestellt. Die Temperatur im Säulenofen betrug 215 ° C. Die Gasflüsse waren auf folgende Werte eingestellt: Trägergas Helium: 30 ml/min, Brenngase Wasserstoff: 30 ml/min, und Luft: 300 ml/min. Ein angeschlossener Schreiber mit Integrator stellte das Ergebnis der Gasanalyse graphisch dar.

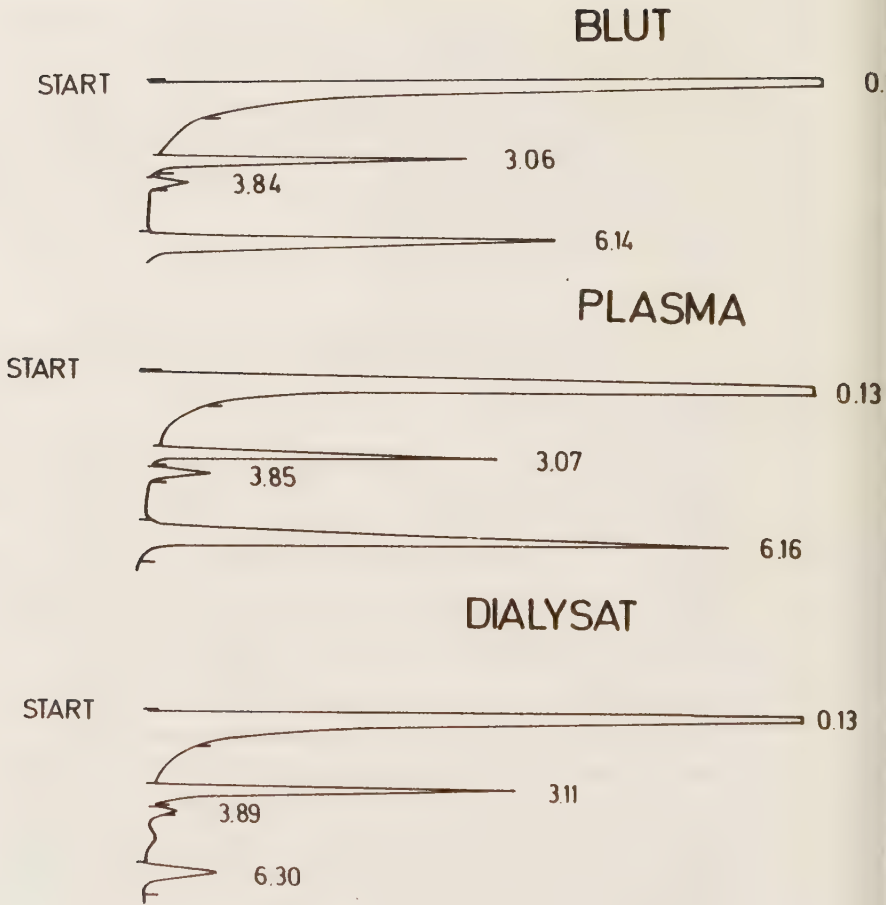


Abb. 3: Typische Resultate der gaschromatographischen Messungen von Thiopental in Blut, Plasma und Dialysat (die Zahlen über den Peaks geben die Retentionszeiten ab Start wieder: bei 0,13: Lösungsmittelpeak, bei 3,07: Butobarbital, bei 3,85: Pentobarbital, das während der Extraktion entsteht, bei 6,16:Thiopental).

Die Flächen unter den Peaks repräsentieren die injizierten Mengen an Thiopental und Butobarbital, wie nachfolgend am Beispiel einer Blut-, einer Plasma- und einer Dialysatprobe demonstriert wird (Abb. 3).

Zwischen Butobarbital- und Thiopentalpeak findet sich stets ein kleiner Pentobarbitalpeak. Pentobarbital entsteht aus Thiopental durch die Aufarbeitung, wie sie oben dargestellt worden ist (VAN HAMME, 26). Pentobarbital ist übrigens auch ein Oxydationsprodukt des Thiopentals im menschlichen Organismus. Mit Sicherheit fällt aber dieser Stoffwechselschritt bei der Zeitspanne von 2 Minuten, von Applikationsbeginn bis Ende der Probenentnahme, für die Thiopentalbestimmung nicht ins Gewicht (5, 6, 10). Anhand entsprechender Eichungen ließ sich aus dem Verhältnis der Flächen von Thiopental zu Butobarbital die Menge Thiopental in den eingesetzten Probenvolumina bestimmen. Die gefundenen Mengen wurden auf 1 ml Blut, Plasma bzw. Dialysat hochgerechnet. VAN HAMME und GHONEIM (26) gaben für die mehrmalige Bestimmung einer Probe mit 2,5 µg Thiopental/ml einen Variationskoeffizienten von 3% an; wiederholt durchgeführte Eichungen in unserem Labor ergaben eine vergleichbare Reproduzierbarkeit.

Wie erhielten pro Patient im Idealfall 20 respektive 30 Einzelwerte, und zwar entsprechend den unterschiedlichen Abnahmezeiten jeweils 10 Plasmakonzentrationen, 10 Dialysatkonzentrationen und bei jedem Patienten der 3. Gruppe noch zusätzlich 10 Blutkonzentrationen. Mit diesen Werten war die Erhebung der Originaldaten beendet. Weitere, uns interessierende Parameter konnten aus diesen Meßdaten berechnet werden.

## 2.6. Grundlagen und Formeln für die Berechnungen

### 2.6.1. Berechnung der Plasmaproteinbinderate und der Erythrozytenbinderate

Da Dialysat nicht mit Plasmawasser identisch ist, mußten wir die Dialysatkonzentrationen folgendermaßen umrechnen, um von uns gesuchte Größen wie die Plasmaproteinbinderate oder die Konzentration der Thiopentalsäure im Plasmawasser zu finden.

Wir benützten für die Berechnungen folgende Variablen:

- $C_B$ : Thiopentalkonzentration im Vollblut (in  $\mu\text{g/ml}$ )
- $C_P$ : Thiopentalkonzentration im Plasma (in  $\mu\text{g/ml}$ )
- $C_D$ : Thiopentalkonzentration im Dialysat (in  $\mu\text{g/ml}$ )
- Hkt: Haematokrit (in vol%)
- $K_{PW}$ : Korrekturfaktor, der zur Berechnung des Plasmawassers das Volumen der Plasmaproteine berücksichtigt (16).

Die Thiopentalvollblutkonzentration haben wir direkt gemessen. Die in 1 ml Vollblut auf das Plasma entfallende Thiopentalmenge ( $M_{PX}$ ) errechnet sich nach

$$M_{PX} = (1 - \text{Hkt}) \times C_P \quad (1)$$

Die Plasmaproteinbinderate errechnet sich nach:

$$\text{PPB} = \frac{C_P - C_D - C_D \times K_{PW}}{C_P - C_D} \times 100 \quad (\%) \quad (2)$$

Dieser Formel lag folgende Überlegung zugrunde: Nach Ablauf der drei Stunden Dialysierzeit hat sich über die Membran ein stabiles Verteilungsgleichgewicht eingestellt (13), das sowohl auf der Plasmaseite der Verteilung zwischen gebundenem und freiem Medikament Rechnung trägt, als auch, auf das ganze Dialysiersystem bezogen, den Konzentrationsausgleich des Thiopentals über die Membran beeinflusst. Zur Veranschaulichung diene folgendes Modell (Abb. 4): Die Thiopentalkonzentration des Plasmas sei  $30 \mu\text{g/ml}$ , die des Dialysats nach Gleichgewichtseinstellung betrage  $5 \mu\text{g/ml}$  (bei den Mengenangaben ist, um das Modell nicht unnötig zu komplizieren, nicht berücksichtigt, daß die absolute Menge an freiem Thiopental in der Plasmakammer am Ende des Konzentrationsausgleichs etwas kleiner als in der Pufferkammer ist, da das Flüssigkeitsvolumen in der Plasmakammer durch die Plasmaproteine etwas geringer ist). Das Modell setzt weiterhin voraus, daß nur eine vernachlässigbar kleine Membran- oder Kammerwandabsorption stattfindet, wie es durch Andere belegt ist (29, 41). Die Dialysatkonzentration ist identisch mit der freien Thiopentalkonzentration in der Plasmakammer. Mit Hilfe des Korrekturfaktors  $K_{pw}$ , der das Volumen der Plasmaproteine in Abhängigkeit von der Konzentration des Gesamteiweißes im Plasma berücksichtigt, läßt sich die absolute Menge an freiem Thiopental in der Plasmakammer berechnen. Die absolute Gesamtmenge an Thiopental in der Plasmakammer ergibt sich aus der vorher gemessenen Plasma-thiopentalkonzentration minus der an die Pufferkammer verlorenen Menge. Aus der absoluten Gesamtmenge des Thiopentals und der Menge, die in der Plasmakammer frei wurde, läßt sich dann die Plasmaproteinbinderate, wie oben angegeben, berechnen. Mit Hilfe der Plasmaproteinbindungsrate kann man die im Plasma gefundene Menge in protein-gebunden und im Plasmawasser-gelöst aufteilen. Aus der Plasmawasserkonzentration kann man unter Verwendung der Henderson-Hasselbalch'schen

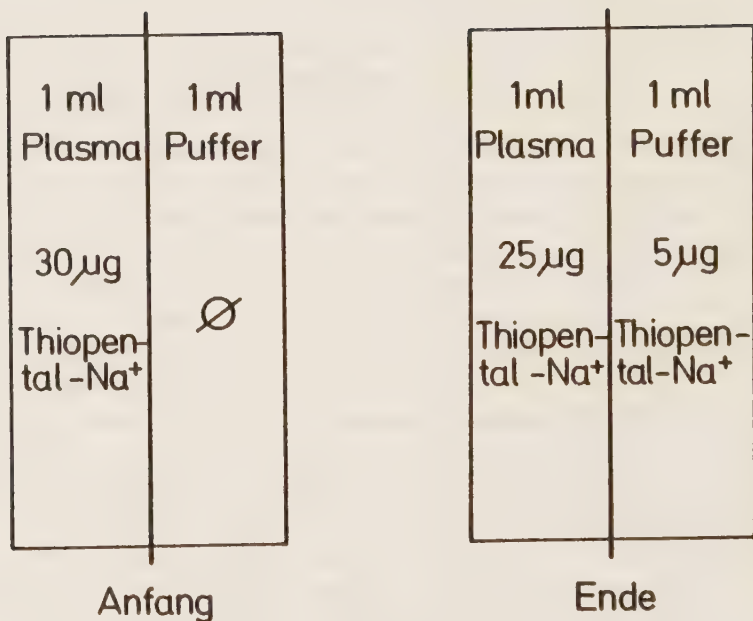


Abb. 4: Modell zur Veranschaulichung der Thiopentalverteilung während der Gleichgewichtsdialyse als Grundlage für die Berechnungen.

Gleichung den Gehalt an undissoziierter Säure berechnen. Unter der Voraussetzung, daß sich diese undissoziierte Thiopentalsäure in gleicher Konzentration im Plasma- und im Erythrozytenwasser befindet, da sie die Erythrozytenmembran ungehindert passieren kann (34), läßt sich unter

Berücksichtigung des unterschiedlichen Wassergehalts in Plasma und Erythrozyten (16) der Gehalt an undissoziierter Thiopentalsäure im Erythrozyten errechnen. Wieder mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch'schen Gleichung kann man mit einem geschätzten intrazellulären pH-Wert (58) dann auf die im Erythrozyten gelöste Menge Thiopental zurückrechnen, aus der, bei Kenntnis der im Erythrozyten absolut vorhandenen Menge, die Erythrozytenbinderate bestimmt werden kann (eine ausführliche Ableitung findet sich in 53).

#### 2.6.2. Statistik

Wir haben uns des von KOLMOGOROFF und SMIRNOFF angegebenen Testes (51, Seite 228 ff) bedient, um zu prüfen, ob zwei unabhängige Stichproben, konkret die Proteinbinderaten der jungen und der alten Patienten, aus derselben Grundgesamtheit stammen. Als Signifikanzniveau wählten wir 5% ( $\alpha = 0,05$ ), d.h., ein signifikantes Ergebnis beinhaltet eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Die Abhängigkeit einer Variablen von einer anderen untersuchten wir mittels linearer Regression (51). Als Vertrauensbereich haben wir 95% gewählt.

### 3. Ergebnisdarstellung

#### 3.1. Kenngrößen der einzelnen Patienten aller drei Gruppen

An den Anfang seien Kenngrößen wie Alter, Gewicht und Laborparameter der einzelnen Patienten aller drei Gruppen gestellt und verglichen. Die Patienten der drei Gruppen sind in der Weise kodiert, daß nach der Gruppennummer die laufende Nummer in der Gruppe aufgeführt ist, z.B.: 3/1, 1/4 usw.

##### 3.1.1. Alter, Größe, Gewicht und Dosis

Die Patienten der ersten Gruppe waren im Median 66 Jahre alt, wobei die Altersgrenzen mit 53 und 71 Jahren relativ eng sind (Tab. 2). Während das Gewicht im Median in Relation zur Körpergröße auf ein Normalgewicht schließen läßt, lag bei zwei Patienten doch ein erhebliches Übergewicht vor (1/2, 1/7), die bei 168 und 178 cm Größe beide 90 kg wogen.

Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe 2 (Tab. 3) war mit 25 Jahren für einen Vergleich der Altersabhängigkeit der Thiopentaldistribution im Plasma ausreichend weit entfernt vom Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe 1. Die Mediane für Körpergröße und Gewicht stehen in einem ähnlichen Verhältnis zueinander, wie bei den Patienten der Gruppe 1. In Gruppe 2 findet sich ein stark übergewichtiger Patient (2/1, 103 kg bei 174 cm Größe), der eine entsprechende Thiopentaldosis von 412 mg erhalten hat. Ein weiterer Patient (2/6) lag mit 89 kg bei 181 cm an der Grenze zum Übergewicht, während 2 Patienten eher untergewichtig waren (2/7 und 2/9).

| Patient    | Alter<br>(Jahre) | Größe<br>(cm) | Gewicht<br>(kg) | Dosis<br>(mg) |
|------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|
| 1/1        | 66               | 160           | 66              | 264           |
| 1/2        | 53               | 168           | 90              | 360           |
| 1/3        | 65               | 170           | 68              | 272           |
| 1/4        | 71               | 169           | 63              | 252           |
| 1/5        | 70               | 167           | 64              | 256           |
| 1/6        | 71               | 168           | 65              | 260           |
| 1/7        | 61               | 178           | 90              | 360           |
| 1/8        | 68               | 167           | 64              | 256           |
| 1/9        | 60               | 164           | 63              | 252           |
| Median     | 66               | 168           | 65              | 260           |
| Spannweite | 53 - 71          | 160 - 178     | 63 - 90         | 252 - 360     |

Tab. 2: Alter, Größe, Gewicht und auf das Körpergewicht bezogene Thiopentaldosis der Patienten der Gruppe 1.

| Patient    | Alter<br>(Jahre) | Größe<br>(cm) | Gewicht<br>(kg) | Dosis<br>(mg) |
|------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|
| 2/1        | 26               | 174           | 103             | 412           |
| 2/2        | 18               | 168           | 63              | 252           |
| 2/3        | 23               | 163           | 60              | 240           |
| 2/4        | 25               | 170           | 65              | 258           |
| 2/5        | 36               | 188           | 80              | 320           |
| 2/6        | 21               | 181           | 89              | 356           |
| 2/7        | 26               | 160           | 52              | 208           |
| 2/8        | 25               | 178           | 70              | 280           |
| 2/9        | 20               | 188           | 75              | 300           |
| Median     | 25               | 174           | 70              | 280           |
| Spannweite | 18 - 36          | 160 - 188     | 52 - 103        | 208 - 412     |

Tab. 3: Alter, Größe, Gewicht und Dosis der jungen Patienten der Gruppe 2.

| Patient | Alter<br>(Jahre) | Größe<br>(cm) | Gewicht<br>(kg) | Bauchumfang<br>(cm) | LBM<br>(kg) | Dosis<br>(mg) |
|---------|------------------|---------------|-----------------|---------------------|-------------|---------------|
| 3/1     | 72               | 168           | 62              | 83                  | 48          | 240           |
| 3/2     | 67               | 167           | 78              | 95                  | 53          | 265           |
| 3/3     | 69               | 172           | 80              | 97                  | 56          | 280           |
| 3/4     | 28               | 171           | 59              | 66                  | 56          | 280           |
| 3/5     | 60               | 176           | 77              | 96                  | 57          | 285           |
| 3/6     | 73               | 172           | 65              | 76                  | 56          | 280           |
| 3/7     | 55               | 160           | 60              | 82                  | 43          | 215           |
| Median  | 67               | 171           | 65              | 83                  | 56          | 280           |
| Spannw. | 28-73            | 160-176       | 59-80           | 66-97               | 43-57       | 215-285       |

Tab. 4: Alter, Größe und Gewicht der Patienten der Gruppe 3 und die nach fettfreier Körpermasse berechnete Thiopentaldosis.

In Gruppe 3 (Tab. 4) finden sich bis auf einen Patienten (3/4) nur ältere Patienten. Wieder liegt der Median des Körpergewichts etwas unter dem nach BROKA berechneten Normalgewicht. 2 Patienten (3/2 und 3/3) wiesen Übergewicht, 3 weitere Patienten (3/1, 3/4 und 3/6) ein Untergewicht auf. Die auf die fettfreie Körpermasse bezogene Thiopentaldosis liegt im Median etwas unter der der Gruppe 2, wenn man die unterschiedlichen Gewichtsmediane berücksichtigt. Während sich die unteren Grenzen der Thiopentaldosen zwischen den Gruppen 2 und 3 kaum unterscheiden, liegt die Obergrenze der Gruppe 3 ganz wesentlich tiefer. Bei Gruppe 1 ist im Vergleich zu Gruppe 3 der Median niedriger, Unter- und Obergrenzen der Dosen liegen aber deutlich höher. Schließlich ist noch zu bemerken, daß die Spannweite der Dosen der Gruppe 3 am geringsten ist.

### 3.1.2. Laborparameter der drei Gruppen

Wir können uns hier auf die Darstellung von Haematokrit, Proteinkonzentration des Plasmas und - in Gruppe 3 - den pH-Wert des Blutes beschränken (Tab. 5). Die Angabe der Haemoglobinkonzentration bietet keine zusätzliche Information, da der Haemoglobingehalt der Erythrozyten kaum schwankt.

| Pat.  | Gruppe 1      |                               | Gruppe 2      |                               | Gruppe 3      |                               | pH        |
|-------|---------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------|-----------|
|       | Hkt<br>(vol%) | Prot.Konz.<br>Plasma<br>(g/l) | Hkt<br>(vol%) | Prot.Konz.<br>Plasma<br>(g/l) | Hkt<br>(vol%) | Prot.Konz.<br>Plasma<br>(g/l) |           |
| 1     | 36            | 71                            | 43            | 74                            | 39            | 63                            | 7,43      |
| 2     | 35            | 53                            | 44            | 63                            | 34            | 65                            | 7,38      |
| 3     | 38            | 65                            | 44            | 73                            | 42            | 60                            | 7,43      |
| 4     | 44            | 65                            | 48            | 64                            | 45            | 64                            | 7,38      |
| 5     | 37            | 50                            | 38            | 70                            | 46            | 72                            | 7,40      |
| 6     | 33            | 67                            | 44            | 72                            | 31            | 59                            | 7,40      |
| 7     | 43            | 63                            | 40            | 49                            | 40            | 69                            | 7,40      |
| 8     | 41            | 65                            | 42            | 65                            |               |                               |           |
| 9     | 40            | 68                            | 44            | 59                            |               |                               |           |
| Med.  | 38            | 65                            | 44            | 65                            | 40            | 64                            | 7,40      |
| Sp.w. | 33-44         | 50-71                         | 38-48         | 49-74                         | 31-46         | 59-72                         | 7,38-7,43 |

Tab. 5: Haematokrite, Plasmaproteinkonzentrationen und pH-Werte (Gruppe 3) aller drei Gruppen.

Beim Vergleich der Haematokrite aller drei Gruppen läßt sich ein niedrigerer Haematokrit bei unseren alten Patienten konstatieren. Ob dieser Unterschied allerdings von Bedeutung

ist, müssen wir im Folgenden noch prüfen. Bezüglich der Plasmaproteinkonzentrationen lassen sich alle drei Gruppen sehr gut vergleichen. Wir können allerdings nicht ausschließen, daß einige Patienten eine mehr oder weniger ausgeprägte Dysproteinaemie aufwiesen.

### 3.2. Thiopentaldistribution im Plasma der alten Patienten der Gruppe 1

#### 3.2.1. Einzeldarstellung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 1

Die als erste hier zu besprechende 66-jährige Patientin (1/1) wog 66 kg bei einer Körpergröße von 160 cm (Tab. 2). Ihr Haematokrit bewegte sich mit 36,0 vol% in der unteren Hälfte ihrer Gruppe; ihre Plasmaproteinkonzentration war mit 70,9 g/l die höchste der Gruppe. Die Patientin erhielt, bezogen auf ihr Körpergewicht, 264 mg Thiopental. 32 Sekunden nach Beginn der Thiopentalapplikation wurde bereits eine Thiopentalplasmakonzentration von 37,6 µg/0,64 ml erreicht (Abb. 5. Wir möchten hier noch einmal betonen, daß aus Gründen der Vergleichbarkeit mit Gruppe 3 die Plasmaproteinkonzentrationen sämtlicher Patienten auf das Plasmavolumen eines Milliliters Vollblut mit dem Haematokrit des jeweiligen Patienten umgerechnet sind.) Die Plasmakonzentration lag in der nächsten, nach 43 Sekunden abgenommenen Probe bei 50,0 µg/0,64 ml. Sie fiel dann vorübergehend ab, um kurz nach Ende der Medikamentenapplikation ihr Maximum mit 50,4 µg/0,64 ml zu erreichen. Danach fiel sie kontinuierlich bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes ab. Die Plasmaproteinbinderate betrug im Schnitt  $85,2\% \pm 0,8\%$ . Die Auftra-

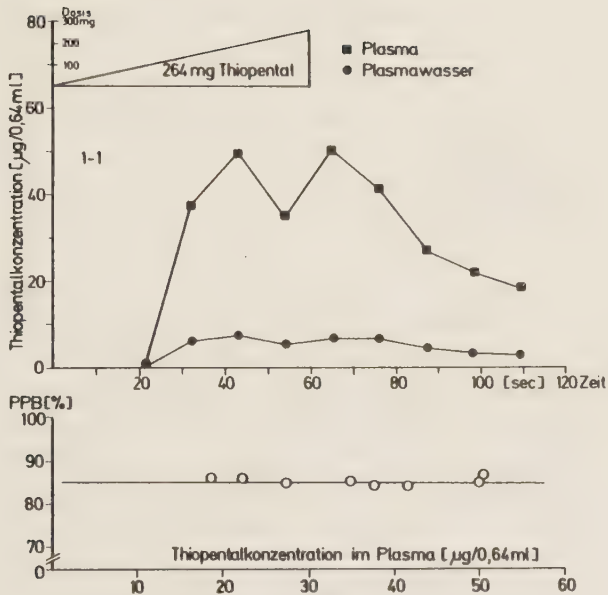


Abb. 5: Thiopentalkonzentrationen der Patientin 1/1 in Plasma und Plasmawasser, resultierend aus einer Zufuhr von 264 mg Thiopental. Der Abstand zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration gibt das an die Plasmaproteine gebundene Thiopental wieder. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Thiopentalkonzentrationen im Plasma aufgetragen. Es findet sich keine Abhängigkeit der Binderate von der Thiopentalkonzentration im Plasma.

gung der ermittelten Plasmaproteinbinderaten gegen die Thiopentalkonzentration im Plasma (Abb. 5 unten) belegt, daß die Proteinbinderate im beobachteten Konzentrationsbereich nicht konzentrationsabhängig ist. Im Schnitt fanden sich in 1 ml Blut 5,2 µg Thiopental im Plasmawasser, was einem Anteil an der durchschnittlichen Plasmathiopentalmenge von 14,8% entspricht. Die höchste Konzentration an ungebundenem Thiopental im Plasma wurde 43 Sekunden nach Injektionsbeginn mit 7,4 µg/0,64 ml erreicht.

Die zweite Patientin der Gruppe 1 (1/2) war 53 Jahre alt und 168 cm groß. Ihr Gewicht betrug 90 kg (Tab. 2). Sowohl der Haematokrit mit 35 vol% als auch die Gesamteiweißkonzentration im Plasma, 53 g/l, waren vergleichsweise niedrig. Die übergewichtige Patientin erhielt 360 mg Thiopentalnatrium. Bereits 21 Sekunden nach Beginn der Barbituratgabe erschienen die ersten meßbaren Konzentrationen im Plasma (Abb. 6). Von 16,0 µg/0,65 ml fast kontinuierlich ansteigend erreichten sie 5 Sekunden nach Beendigung der Injektion in der 6. Probe mit 60 µg/0,65 ml ihr Maximum. Anschließend erfolgte ein rascher Abfall der Plasmakonzentration. Die mittlere Plasmaproteinbinderate betrug 84,9 ± 1,2%. Durchschnittlich entfielen 5,2 µg (15,1% der Plasmathiopentalkonzentration) Thiopental in 1 ml Blut auf das Plasmawasser. Maximal lagen 9,8 µg/0,65 ml ungebundenes Thiopental vor, und zwar 65 Sekunden nach Beginn der Medikamentenapplikation. Wieder zeigt die graphische Darstellung der Abhängigkeit der Proteinbinderate von der Thiopentalkonzentration des Plasmas keine Steigung der Regressionsgeraden (Abb. 6).

Der dritte Patient der Gruppe 1 (1/3, 65 Jahre alt) wog 68 kg bei einer Größe von 170 cm. Der Haematokrit bewegte

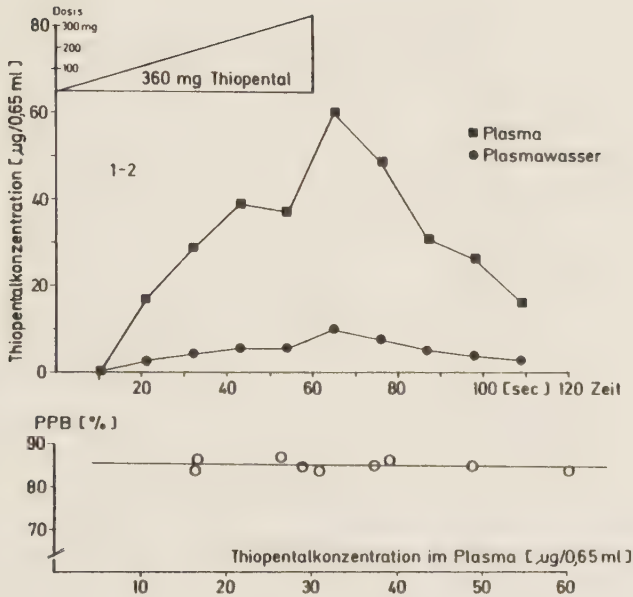


Abb. 6: Es sind die Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser der Patientin 1/2 während und nach der Zufuhr von 360 mg Thiopental dargestellt. Der Abstand zwischen den beiden Kurven repräsentiert das an die Plasmaproteine gebundene Thiopental. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Plasmathiopentalkonzentrationen aufgetragen. Man sieht keine Abhängigkeit der Parameter voneinander.

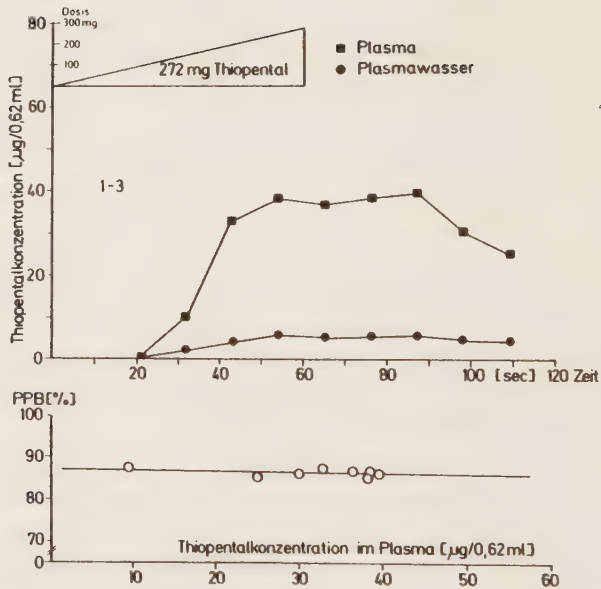


Abb. 7: Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser des Patienten 1/3, die aus einer Verabreichung von 272 mg Thiopental resultierten. Darunter die Plasmaproteinbinderaten in Abhängigkeit von der Plasmathiopentalkonzentration. Es findet sich keine Konzentrationsabhängigkeit.

sich mit 38,0 vol% ebenso im Gruppenmittel wie die Plasma-proteinkonzentration mit 65 g/l. Entsprechend seinem Körpergewicht erhielt der Patient eine Thiopentaldosis von

272 mg. 32 Sekunden nach Injektionsbeginn tauchte das erste Thiopental im Plasma auf (Abb. 7). Die Konzentration stieg rasch an, bewegte sich dann längere Zeit plateauförmig zwischen 35 und 40  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$  und erreichte 87 Sekunden nach Beginn der Medikamentenzufuhr ihr Maximum mit 39,3  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$ . Anschließend fiel sie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes stetig auf eine Konzentration von 24,9  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$  ab. Die Plasmaproteinbinderate betrug im Mittel  $86,5 \pm 0,7\%$ . Die im Plasmawasser gelöste Thiopentalmenge belief sich durchschnittlich auf 4,2  $\mu\text{g}$  bei einem Maximum von 5,5  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$  54 Sekunden nach Beginn der Injektion. Wieder ergibt die Auftragung der Proteinbinderaten gegen die Plasmathiopentalkonzentration keine Abhängigkeit.

Der nächste, 71-jährige Patient (1/4) wog 63 kg und war 169 cm groß. Sein Haematokrit bewegte sich mit 44,0 vol% an der oberen Grenze der Gruppe 1. Die Proteinkonzentration des Plasmas war wieder normal (Tab. 2). Der zeitliche Verlauf der Thiopentalkonzentration im Plasma (Abb. 8) bei Applikation von 252 mg Thiopental zeigte deutliche Unterschiede zu allen anderen in der Studie beobachteten Patienten. Meßbare Thiopentalkonzentrationen ließen sich ab der 32. Sekunde nach Injektionsbeginn feststellen. Die Plasmakonzentrationen stiegen sehr langsam an und erreichten erst kurz vor Ende des Beobachtungszeitraums mit 37,9  $\mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  Plasma ihr Maximum. Zwischen dem Ende der Applikation und dem Maximum der erreichten Plasmathiopentalkonzentrationen lagen 35 Sekunden. Ein sich in der letzten Probe andeutender Konzentrationsabfall ist nicht weiter zu verfolgen. Die Plasmaproteinbindung war mit  $86,6 \pm 0,7\%$  konzentrationsunabhängig (Abb. 8). Die Konzentration des im Plasmawasser physikalisch gelösten Thiopentals erreichte einen höchsten Wert mit 4,7  $\mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$ . Durchschnittlich betrug sie 3,0  $\mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  Plasma.

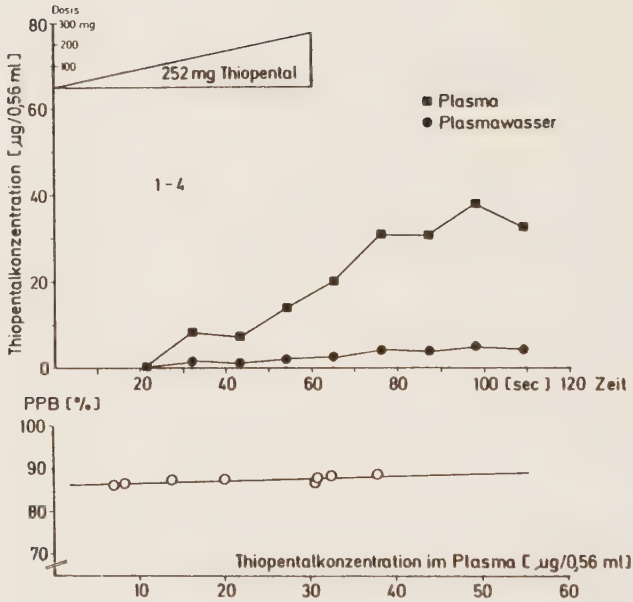
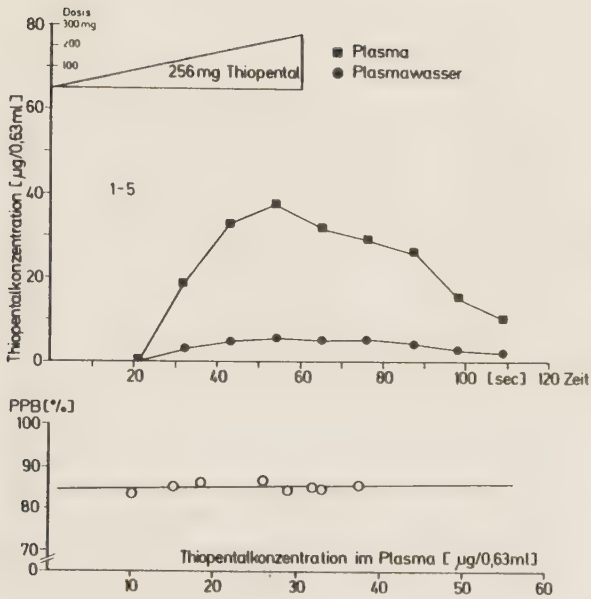


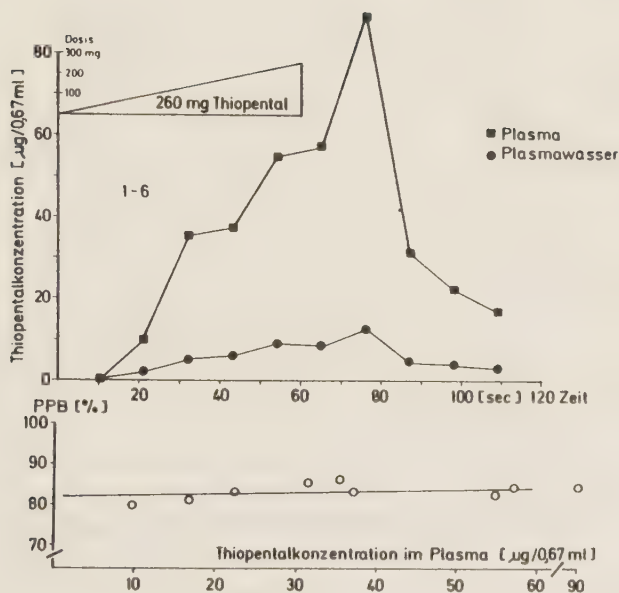
Abb. 8: Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser, die sich bei dem Patienten 1/4 aus der Zufuhr von 252 Thiopental ergaben. Bemerkenswert ist der zögernde Anstieg der Konzentrationen. Der Abstand zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration gibt die Menge des an die Plasmaproteine gebundenen Thiopentals wieder. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Thiopentalkonzentrationen aufgetragen. Es läßt sich keine Konzentrationsabhängigkeit feststellen.



**Abb. 9:** Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser der Patientin 1/5, resultierend aus der Applikation von 256 mg Thiopental. Zwischen beiden Kurven findet sich das an Plasmaproteine gebundene Thiopental. Die Auftragung der Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Plasmathiopentalkonzentrationen ergibt keine Abhängigkeit.

Die Patientin 1/5 war 70 Jahre alt, wog 64 kg und war 167 cm groß. Ihr Haematokrit lag mit 37,0 vol% im Gruppenmittel. Bemerkenswert war eine niedrige Plasmaproteinkonzentration von 50 g/l (Tab. 2). 32 Sekunden nach Beginn der Thiopentalzufuhr (256 mg) fand sich bereits eine Plasmakonzentration von 18,5  $\mu\text{g}/0,63 \text{ ml}$  (Abb. 9). Die Konzentration stieg zügig an und erreichte 54 Sekunden nach Injektionsbeginn mit 37,4  $\mu\text{g}/0,63 \text{ ml}$  ihren Spitzenwert. Anschließend fiel sie, langsamer als in der Anstiegsphase, kontinuierlich wieder ab. Die Plasmaproteinbinderate lag bei 85,3  $\pm$  1,0% und war wieder konzentrationsunabhängig. Maximal wurden 5,0  $\mu\text{g}/0,63 \text{ ml}$  ungebundenen Thiopentals erreicht (im Schnitt 3,7  $\mu\text{g}/0,63 \text{ ml}$ ).

Die nächste Patientin, 1/6, war 71 Jahre alt und wog bei einer Körpergröße von 168 cm 65 kg. Ihr Haematokrit war mit 32 vol% der zweitniedrigste, der bei unseren Patienten beobachtet wurde (Tab. 5). Die Plasmaproteinkonzentration lag mit 67 g/l innerhalb der Gruppe 1 in der oberen Hälfte. Erste Plasmakonzentrationen wurden 21 Sekunden nach Injektionsbeginn von 260 mg Thiopental gemessen. Es folgte ein rascher Anstieg der Konzentrationen bis zu ihrem Maximum (89,9  $\mu\text{g}/0,67 \text{ ml}$  Plasma) kurz nach Ende der Medikamentenapplikation, anschließend ein schneller Abfall der Plasmakonzentration. Die Patientin erreichte mit Abstand die höchsten von uns gemessenen Plasmathiopentalkonzentrationen. Bei einer durchschnittlichen Konzentration von 39,4  $\mu\text{g}/0,67 \text{ ml}$  lag die mittlere Binderate bei 83,7  $\pm$  2,2% und war ebenfalls nicht konzentrationsabhängig (Abb. 10). Dies ist bemerkenswert, weil die Konzentration im Plasma, auf 1 ml hochgerechnet, immerhin 133  $\mu\text{g}$  betrug! Eine Maximalkonzentration des ungebundenen Thiopentals im Plasma wurde mit 13,4  $\mu\text{g}/0,67 \text{ ml}$  erreicht, im Mittel betrug sie 6,2  $\mu\text{g}/0,67 \text{ ml}$ .



**Abb. 10:** Es sind die Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser der Patientin 1/6, resultierend aus einer Zufuhr von 260 mg Thiopental, dargestellt. Hervorzuheben ist die hohe maximale Plasmakonzentration (siehe Text).

Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Thiopentalkonzentrationen im Plasma aufgetragen. Es findet sich keine Konzentrationsabhängigkeit.

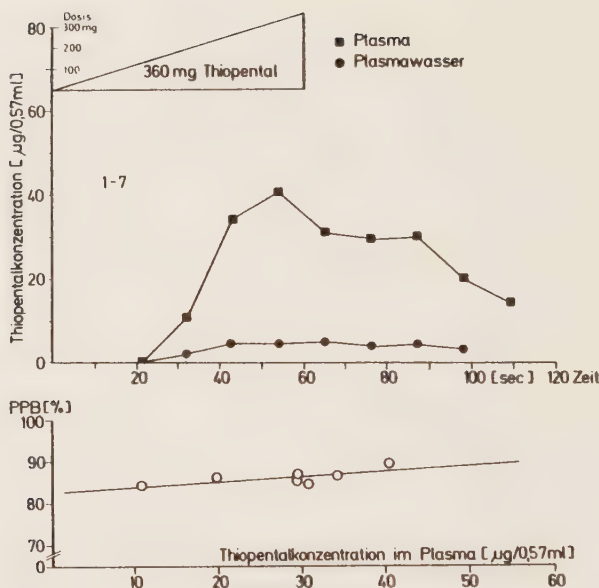


Abb. 11: Während und nach einer Verabreichung von 360 mg Thiopental bei dem Patienten 1/7 gemessene Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser. Der Abstand zwischen den beiden Kurven repräsentiert das an die Plasmaproteine gebundene Thiopental. Bei der Auftragung der Proteinbinderaten in Abhängigkeit von der erreichten Plasmathiopentalkonzentration zeigt sich ein leichter Anstieg der Regressionsgeraden (siehe Text).

Der 7. Patient der Gruppe 1 wog 90 kg bei einer Körpergröße von 178 cm. Sein Alter betrug 61 Jahre. Der Haematokrit lag mit 43 vol% an der oberen Grenze der Gruppe, die Plasmaproteinkonzentration war mit 63 g/l durchschnittlich. Die Verabreichung von 360 mg Thiopental resultierte bei dem übergewichtigen Patienten in Plasmakonzentrationen (Abb. 11), deren Verlauf ähnlich dem in Abb. 9 gezeigten ist. Nach einem schnellen Konzentrationsanstieg wurde 54 Sekunden nach Applikationsbeginn das Maximum von  $40,5 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  erreicht. Danach fiel die Plasmakonzentration langsam und stetig wieder ab. Im Schnitt wurden Konzentrationen von  $26,2 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  Thiopental im Plasma erreicht. Davon waren  $86,1 \pm 1,7\%$  proteingebunden. Bei der graphischen Darstellung der Proteinbindung in Abhängigkeit von der Plasmathiopentalkonzentration nahm die Bindung mit zunehmender Konzentration eher zu, wobei sich in dem von uns beobachteten Konzentrationsbereich von 0 bis  $60 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  eine Zunahme von  $0,7\%$  ergeben würde. Es ist allerdings fraglich, ob die Regressionsgerade tatsächlich eine Bindungsabhängigkeit der Plasmaproteinbindung belegt oder auf Grund der größeren Streuung der Einzelwerte nur rechnerisch bedingt ist. Die Konzentration des Thiopentals im Plasmawasser beträgt durchschnittlich  $3,8 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  bei einem Maximum von  $4,8 \mu\text{g}$ .

Der 68-jährige Patient 1/8 war 167 cm groß bei einem Gewicht von 64 kg. Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration waren durchschnittlich. Die ersten erfaßbaren Plasmakonzentrationen traten erst 54 Sekunden nach Beginn der Injektion von 256 mg auf, stiegen langsam auf ihr Maximum von  $37,4 \mu\text{g}/0,59 \text{ ml}$  und fielen dann wieder ab (Abb. 12). Durchschnittlich wurden  $30,9 \mu\text{g}/0,59 \text{ ml}$  Thiopental im Plasma erreicht. Die Plasmaproteinbinderate lag bei  $86,9 \pm 1,9\%$ . Trägt man die Binde-rate in Abhängigkeit von der Konzentration auf, scheint sie mit der Konzentration wieder leicht anzusteigen, doch weisen

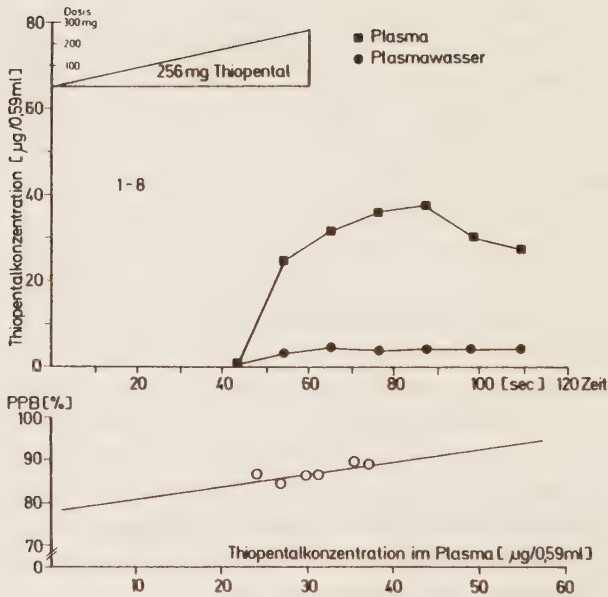


Abb. 12: Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser des Patienten 1/8, die aus einer Applikation von 256 mg Thiopental resultieren. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Thiopentalkonzentrationen aufgetragen. Die Binderate scheint mit der Konzentration leicht anzusteigen (siehe Text).

der enge Konzentrationsbereich und die Streuung der Binderaten eher auf ein zufälliges Ergebnis hin. Die durchschnittliche Konzentration des Thiopentals im Plasmawasser betrug  $3,9 \mu\text{g}/0,59 \text{ ml}$  mit einem Maximum von  $4,3 \mu\text{g}$ .

Der letzte Patient der Gruppe 1 (1/9) war 60 Jahre alt. Er wog 63 kg bei einer Größe von 164 cm. Der Haematokrit war mit 40 vol% normal, die Plasmaproteinkonzentration an der oberen Grenze der Gruppe 1 (Tab. 5). Der Patient erhielt 252 mg Thiopental in einer Minute. Die erste Plasmathiopentalkonzentration war 32 Sekunden nach Beginn der Medikamentenapplikation zu erfassen (Abb. 13). Ansteigend von  $15,8 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  erreichte sie kurz nach Ende der Injektion ihr Maximum von  $35,9 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  und fiel danach langsam ab. Von den durchschnittlich im Plasma auftauchenden  $22,7 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  waren im Mittel  $82,5 \pm 1,4\%$  gebunden. Graphisch läßt sich keine Abhängigkeit der Proteinbinderate von der Plasmathiopentalkonzentration aufzeigen. Maximal erschienen  $6,3 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  Thiopental im Plasmawasser, im Mittel waren es  $3,9 \mu\text{g}$ .

### 3.2.2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 1 (durchschnittliches Lebensalter: 66 Jahre)

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der Gruppe 1 folgendermaßen beschreiben:

Anmerkung: Für den hier anzustellenden Vergleich der einzelnen Patienten miteinander haben wir die Thiopentalkonzentrationen von den in 1 ml Vollblut vorgefundenen Volumina (in Abhängigkeit vom Haematokrit) auf die Konzentrationen in

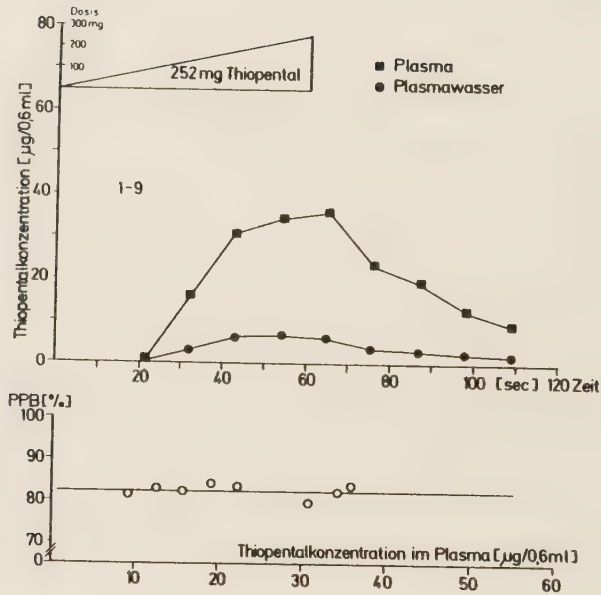


Abb. 13: Thiopentalkonzentrationen des Patienten 1/9 in Plasma und Plasmawasser. Der Abstand zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration gibt das an die Plasmaproteine gebundene Thiopental wieder. Bei der Auftragung der Proteinbinderaten gegen die erreichten Thiopentalkonzentrationen ergibt sich keine Abhängigkeit der Parameter voneinander.

1 ml Plasma hochgerechnet und gemittelt, um auf ein konstantes Volumen bezugnehmen zu können, und um Daten zu haben, die besser mit der Literatur zu vergleichen sind.

Die mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen der Gruppe 1 schwankten zwischen 37,8 µg/ml und 58,4 µg/ml, wobei der Median bei 50,3 µg/ml liegt (Tab. 6). Der Median der Konzentrationsmaxima liegt bei 67,1 µg/ml. Hier reicht die Spannweite von 59,4 bis 133,3 µg/ml. Die erreichten Maximalkonzentrationen differieren deutlich mehr von Patient zu Patient, als die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen. Bei der im Plasmawasser physikalisch gelösten Thiopentalkonzentration liegt der Median der Gruppe 1 bei 6,7 µg/ml. Die Spannweite reicht von 5,4 bis 9,2 µg/ml. Der Median der maximalen Thiopentalkonzentrationen im Plasmawasser in der Gruppe der alten Patienten liegt bei 8,9 µg/ml. Wie bei den Plasmakonzentrationsmaxima ist die Spannweite der Maxima im Plasmawasser mit Grenzwerten von 7,8 bis 20,0 µg/ml deutlich größer, als die der mittleren Konzentrationen im Plasmawasser.

Die höchsten mittleren Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser, wie auch jeweils die höchsten Maximalwerte erreichte der Patient 1/6 (Tab. 6). Dabei ist bemerkenswert, daß dieser innerhalb der Gruppe grenzwertig alte Patient (71 Jahre) mit Ausnahme eines sehr niedrigen Haematokrits (Tab. 5) in allen sonstigen untersuchten Parametern wie Plasmaproteinkonzentration, Gewicht und Thiopentaldosis absolut dem Gruppenmittel entspricht. Sehr niedrige mittlere und maximale Thiopentalkonzentrationen im Plasma erreichte der Patient 1/9, der allerdings auch wegen seines vergleichsweise niedrigen Gewichts (60 kg) eine der niedrigsten Thiopentaldosen seiner Gruppe bekommen hat. Demgegen-

über liegen die von ihm erreichten Konzentrationen an freiem Thiopental im Plasmawasser (gemittelt und maximal) gut im Gruppenmittel.

| Patienten | mittlere<br>Thio.Konz.<br>im Plasma<br>(µg/ml) | max.<br>Thio.Konz.<br>im Plasma<br>(µg/ml) | mittlere<br>Thio.Konz.<br>im Plasmaw.<br>(µg/ml) | max.<br>Thio.Konz.<br>im Plasmaw.<br>(µg/ml) |
|-----------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1/1       | 55,1                                           | 78,7                                       | 8,2                                              | 11,5                                         |
| 1/2       | 52,2                                           | 92,7                                       | 7,9                                              | 15,1                                         |
| 1/3       | 50,3                                           | 63,4                                       | 6,8                                              | 8,9                                          |
| 1/4       | 40,2                                           | 67,1                                       | 5,4                                              | 8,4                                          |
| 1/5       | 39,9                                           | 59,4                                       | 5,9                                              | 8,4                                          |
| 1/6       | 58,4                                           | 133,3                                      | 9,2                                              | 20,0                                         |
| 1/7       | 46,0                                           | 71,1                                       | 6,7                                              | 8,4                                          |
| 1/8       | 52,5                                           | 62,9                                       | 6,7                                              | 7,8                                          |
| 1/9       | 37,8                                           | 59,6                                       | 6,6                                              | 10,5                                         |
| Median    | 50,3                                           | 67,1                                       | 6,7                                              | 8,9                                          |
| Spannw.   | 37,8-58,4                                      | 59,4-133,3                                 | 5,4-9,2                                          | 7,8-20,0                                     |

Tab. 6: Zusammenstellung der in Gruppe 1 erreichten durchschnittlichen und maximalen Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser (die Konzentrationen sind hochgerechnet auf 1 ml).

Die mittleren Plasmaproteinbinderaten der Gruppe 1 streuen nur wenig um den Median von 85,3% (Tab. 7). Die graphische Darstellung der mittleren Binderaten in Abhängigkeit von der mittleren Plasmathiopentalkonzentration zeigt keine Konzentrationsabhängigkeit der Plasmaproteinbindung von der mittleren Thiopentalkonzentration (Abb. 14).

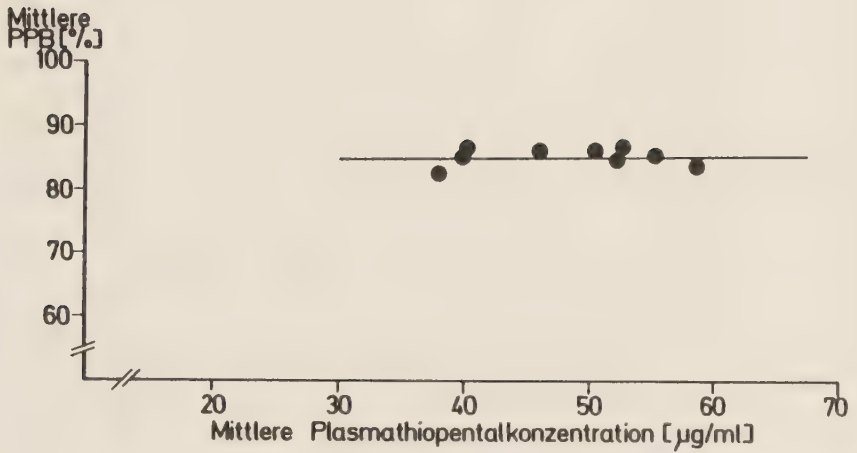


Abb. 14: Mittlere Plasmaproteinbinderaten in Abhängigkeit von der mittleren Plasmathiopentalkonzentration der Patienten der Gruppe 1 (Daten aus Tab. 6 und 7).

| Patienten  | mittlere PBB<br>(%) |
|------------|---------------------|
| 1/1        | 85,2                |
| 1/2        | 84,9                |
| 1/3        | 86,5                |
| 1/4        | 86,6                |
| 1/5        | 85,3                |
| 1/6        | 83,7                |
| 1/7        | 86,1                |
| 1/8        | 86,9                |
| 1/9        | 82,5                |
| Median     | 85,3                |
| Spannweite | 82,5 - 86,9         |

Tab. 7: Mittlere Plasmaproteinbinderaten der Patienten der Gruppe 1.

### 3.3. Thiopentaldistribution im Plasma der Patienten der Gruppe 2 (Durchschnittsalter 25 Jahre)

#### 3.3.1. Einzeldarstellung der Ergebnisse der Patienten der Gruppe 2

Der erste Patient der Gruppe 2 (2/1) war 26 Jahre alt und stark übergewichtig. Er wog bei einer Körpergröße von 174 cm 103 kg (Tab. 3). Sein Haematokrit lag mit 43 vol% im Gruppenmittel (Tab. 5). Er hatte mit 74 g/l die höchste Plasmaproteinkonzentration seiner Gruppe. Entsprechend seinem Übergewicht erhielt er die in der Studie maximal verabreichte Thiopentaldosis von 412 mg. 21 Sekunden nach Beginn der

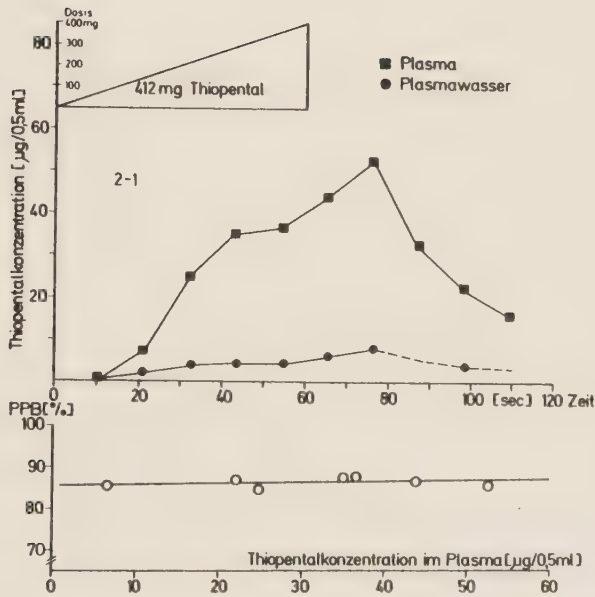
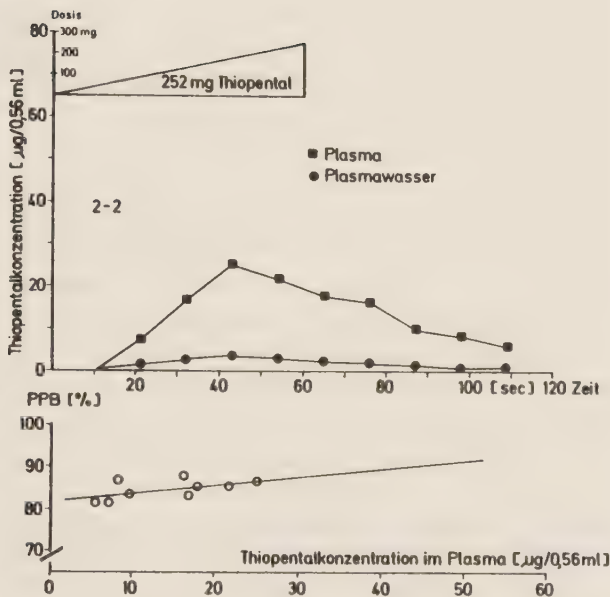


Abb. 15: Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasma-  
wasser des stark übergewichtigen Patienten 2/1,  
der 412 mg Thiopental verabreicht bekam. Der Ab-  
stand zwischen den beiden Kurven repräsentiert  
das an die Plasmaproteine gebundene Thiopental.  
Eine Abhängigkeit der Plasmaproteinbindungs-  
raten von der Plasmathiopentalkonzentration läßt  
sich aus der Graphik darunter nicht ersehen.

Thiopentalzufuhr fand sich bereits eine Konzentration von  $6,7 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  Plasma (Abb. 15). Die Konzentration stieg stetig an und erreichte 76 Sekunden nach Injektionsbeginn ihr Maximum von  $52,6 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  Plasma, gleichzeitig das Gruppenmaximum. Anschließend fiel sie schnell wieder ab. Im Schnitt wurden Konzentrationen von  $31,7 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  Plasma erreicht. Davon waren  $86,1 \pm 1,2\%$  proteingebunden. Eine Konzentrationsabhängigkeit der Plasmaproteinbindungsrate von der Plasmathiopentalkonzentration läßt sich nicht belegen. Die Konzentration des ungebundenen Thiopentals im Plasmawasser betrug durchschnittlich  $4,4 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$ , wobei eine Maximalkonzentration von  $7,8 \mu\text{g}/0,57 \text{ ml}$  erreicht wurde. Gegen Ende des Beobachtungszeitraums fehlen zwei Angaben über die proteingebundene Thiopentalmenge. Es ist jedoch nicht zu erwarten, daß die während des Konzentrationsanstiegs wenig streuende und nicht konzentrationsabhängige Proteinbinderate sich beim Konzentrationsabfall abweichend verhalten hätte, zumal ein in der 98. Sekunde gemessener Wert nicht vom Rest der Meßpunkte abweicht.

Der zweite, 18-jährige Patient der Gruppe 2 (2/2) wog 63 kg bei einer Körpergröße von 168 cm. Er gehörte damit in der Gruppe zu den eher untergewichtigen Patienten. Sein Haematokrit (44 vol%) und seine Plasmaproteinkonzentration ( $63 \text{ g/l}$ ) lagen im Gruppenmittel. Die Plasmakonzentrationen nach der Applikation von 252 mg Thiopental nahmen einen typischen Verlauf (Abb. 16) mit schnellem Anstieg und langsamem und stetigem Konzentrationsabfall. Bemerkenswert ist, daß das Konzentrationsmaximum im Plasma der in der 43. Sekunde nach Injektionsbeginn abgenommenen Probe nur  $25,1 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  erreichte. Ebenso waren die durchschnittlichen Konzentrationen im Plasma mit  $14,3 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  sehr niedrig. Die Plas-



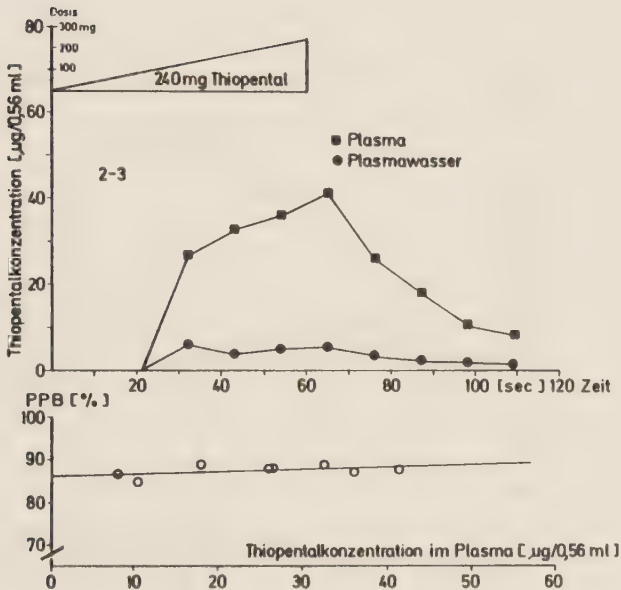
**Abb. 16:** Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasma-  
wasser des Patienten 2/2 während und nach der  
Zufuhr von 252 mg Thiopental.

Bei der graphischen Darstellung der Proteinbin-  
deraten in Abhängigkeit von der Thiopentalkonzen-  
tration im Plasma scheint die Binde-  
rate mit zu-  
nehmender Konzentration anzusteigen (siehe Text).

maproteinbindung betrug  $84,6 \pm 2,4\%$  und scheint mit der Zunahme der Plasmakonzentration leicht anzusteigen. Doch ist die Unsicherheit dieser Steigung auf Grund des engen Konzentrationsbereichs und der relativ starken Streuung der Binderaten verhältnismäßig groß. Die Konzentration des im Plasmawasser gelösten Thiopentals war maximal  $3,4 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$ . Im Schnitt wurden  $2,1 \mu\text{g}$  erreicht.

Die 23-jährige Patientin 2/3 war 163 cm groß bei einem Gewicht von 60 kg. Der Haematokrit war durchschnittlich. Die Plasmaproteinkonzentration bewegte sich mit  $73 \text{ g/l}$  an der oberen Grenze. Die erste erfaßbare Plasmakonzentration erschien 32 Sekunden nach Beginn der Injektion von 240 mg Thiopental. Sie stieg langsam an, erreichte kurz nach Beendigung der Injektion mit  $41,4 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  Plasma ihr Maximum, um dann stetig wieder abzufallen (Abb. 17). Durchschnittlich wurden im Plasma  $24,9 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  Thiopental erreicht. Die Proteinbinderate lag bei  $87,2 \pm 1,3\%$ . Trägt man die Plasmaproteinbindung in Abhängigkeit von der Plasmathiopentalkonzentration auf, zeigt sich keine Konzentrationsabhängigkeit der Bindung. Es ist hier anzumerken, daß bei dieser Patientin eine bemerkenswert hohe Plasmaproteinbinderate mit einer hohen Proteinkonzentration des Plasmas zusammentrifft. Die durchschnittliche Konzentration des Thiopentals im Plasmawasser betrug  $3,1 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$ , ihr Maximum  $5,3 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$ .

Der vierte Patient der Gruppe 2 (2/4) war 25 Jahre alt und wog 65 kg bei einer Körpergröße von 170 cm. Der Haematokrit war mit 45 vol% innerhalb der Gruppe sehr hoch, die Plasmaproteinkonzentration dagegen durchschnittlich. Der Patient erhielt 258 mg Thiopental. Erste Thiopentalkonzentrationen waren 21 Sekunden nach Beginn der Medikamenen-



**Abb. 17:** Die Abbildung zeigt die Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser der Patientin 2/3, die eine Dosis von 240 mg Thiopental erhielt. Der Abstand zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration gibt das an die Plasmaproteine gebundene Thio-pental wieder. Darunter sind die Plasmaproteinbin-deraten gegen die erreichten Thiopentalkonzentra-tionen im Plasma aufgetragen. Es findet sich keine Konzentrationsabhängigkeit.

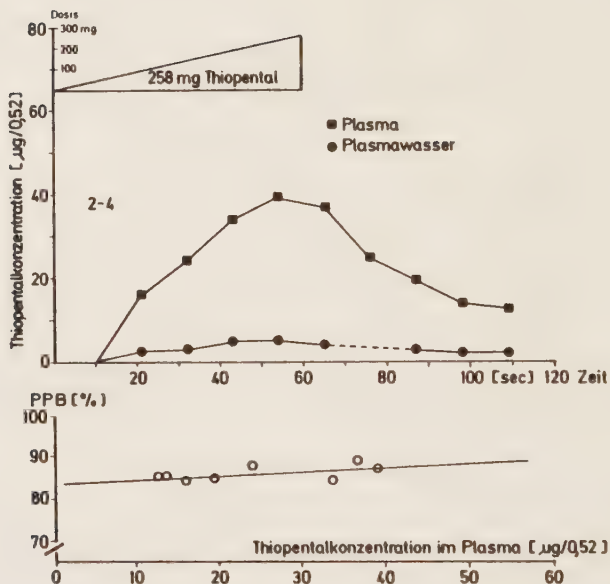


Abb. 18: Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser des Patienten 2/4, die aus einer Applikation von 258 mg Thiopental resultierten. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die Thiopentalkonzentrationen aufgetragen. Die Binderate scheint mit der Konzentration leicht anzusteigen (siehe Text).

applikation zu erfassen. Ansteigend von 16,0  $\mu\text{g}/0,52 \text{ ml}$  Plasma wurde schon kurz vor Ende der Injektion das Maximum von 39,1  $\mu\text{g}/0,52 \text{ ml}$  erreicht (Abb. 18). Von den durchschnittlich im Plasma auftauchenden 24,5  $\mu\text{g}/0,52 \text{ ml}$  Thiopental waren im Mittel  $85,9 \pm 0,8\%$  proteingebunden. Trägt man die Proteinbinderate in Abhängigkeit von der Thiopentalkonzentration auf, scheint sie mit der Konzentration minimal anzusteigen. Wieder ist es fraglich, ob dieses Ergebnis nicht durch die Größe der Streuung der Einzelwerte in den höheren Konzentrationsbereichen verursacht ist. Eine Angabe über die proteingebundene Konzentration des Thiopentals fehlte im abfallenden Teil der Kurve. Bei Betrachtung der sonstigen Kurvenverläufe scheint dadurch aber keine wesentliche Information verloren gegangen zu sein. Es erschienen durchschnittlich 3,3  $\mu\text{g}/0,52 \text{ ml}$  Thiopental im Plasmawasser, maximal 5,3  $\mu\text{g}/0,52 \text{ ml}$ .

Der fünfte Patient der Gruppe 2 (2/5) war mit 36 Jahren der älteste seiner Gruppe. Er wog 80 kg bei einer ebenfalls an der oberen Gruppengrenze liegenden Größe von 188 cm. Sein Haematokrit bildete mit 38 vol% die untere Grenze der Gruppe. Seine Plasmaproteinkonzentration von 70 g/l lag in der oberen Hälfte der Gruppe 2. Der Patient erhielt, auf sein Körpergewicht bezogen, 320 mg Thiopental. Im Unterschied zu den beiden Patienten der Gruppe 1 (1/2, Abb. 6; 1/6, Abb. 10), die bei niedrigem Haematokrit auffallend hohe Plasmakonzentrationen erreichten, stieg die Plasmakonzentration hier von 6,4  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$  langsam auf ein Maximum kurz nach Injektionsende von "nur" 34,6  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$  an und fiel anschließend wieder ab (Abb. 19). Im Plasma fanden sich durchschnittlich 23,1  $\mu\text{g}/0,62 \text{ ml}$  Thiopental.  $84,5 \pm 1,6\%$  waren davon an Plasmaproteine gebunden. Die

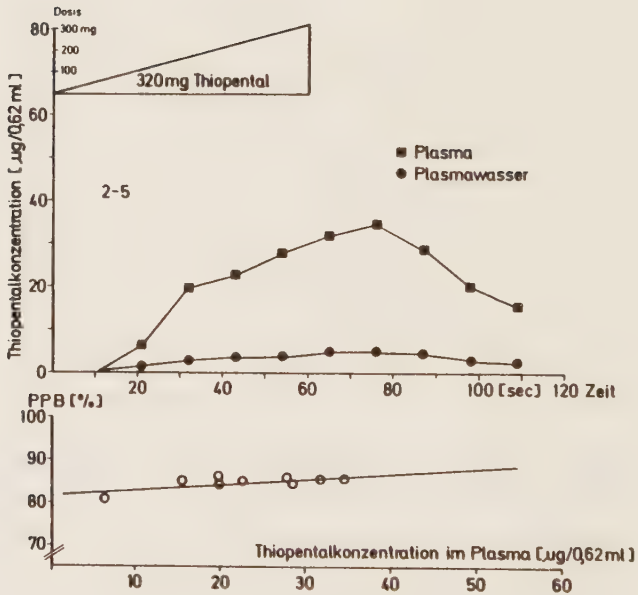


Abb. 19: Es sind die Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser des Patienten 2/5, resultierend aus einer Zufuhr von 320 mg Thiopental dargestellt. Der Abstand zwischen den Kurven repräsentiert das plasmaproteingebundene Thiopental. Bei der Auftragung der Proteinbinderaten in Abhängigkeit von den Plasmathiopentalkonzentrationen zeigt sich ein geringfügiger Anstieg der Binderaten mit zunehmender Thiopentalkonzentration im Plasma (siehe Text).

graphische Auftragung der Plasmaproteinbinderate in Abhängigkeit von der Plasmathiopentalkonzentration deutet eine leicht zunehmende Binderate bei höherer Konzentration an, die aber im beobachteten Konzentrationsbereich nur eine Steigerung um 0,25% ausmachte und damit irrelevant ist. Im Plasmawasser wurden maximal 5,1 µg/0,62 ml Plasma erreicht, durchschnittlich fand sich eine Thiopentalkonzentration von 3,5 µg/0,62 ml.

Der 21-jährige Patient 2/6 wog 89 kg bei einer Körpergröße von 181 cm. Er war damit an der Grenze zum Übergewicht (Tab. 3). Die Plasmaproteinkonzentration lag mit 72 g/l innerhalb der Gruppe im oberen Bereich. Der Haematokrit war durchschnittlich (44 vol%). Er erhielt mit 356 mg Thiopental die zweithöchste Dosis seiner Gruppe. Die erreichten Plasmakonzentrationen müssen dagegen eher als niedrig im Vergleich zu den anderen Patienten der Gruppe beurteilt werden (Abb. 20). 76 Sekunden nach Beginn der Thiopentalgabe wurde eine Maximalkonzentration von nur 28,6 µg/0,56 ml erreicht. Durchschnittlich fanden sich im Plasma 20,8 µg/0,56 ml, von denen  $85,1 \pm 2,2\%$  proteingebunden waren. Bei der Auftragung der Plasmaproteinbindungsrate gegen die Plasmathiopentalkonzentration scheint es, daß diese konzentrationsabhängig leicht ansteigt. Läßt man jedoch die Binderate bei der niedrigsten gemessenen Konzentration außer Acht, sprechen alle übrigen Meßwerte gegen eine Abhängigkeit der Binderate von der Konzentration. Bei einer durchschnittlichen Thiopentalkonzentration im Plasmawasser von 3,0 µg/0,56 ml wurde eine maximale Plasmawasserkonzentration von 4,2 µg/0,56 ml gefunden.

Die magere 26-jährige Patientin 2/7 wog 52 kg bei 160 cm Größe. Der Haematokrit mit 40 vol% und die Proteinkonzen-

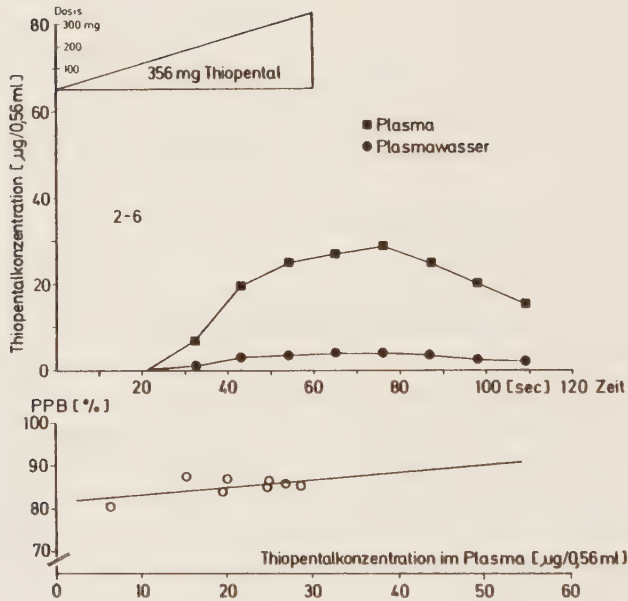


Abb. 20: Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser des Patienten 2/6 während und nach der Applikation von 356 mg Thiopental. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die erreichten Thiopentalkonzentrationen aufgetragen. Die Proteinbindung scheint mit der Thiopentalkonzentration leicht zuzunehmen (siehe Text).

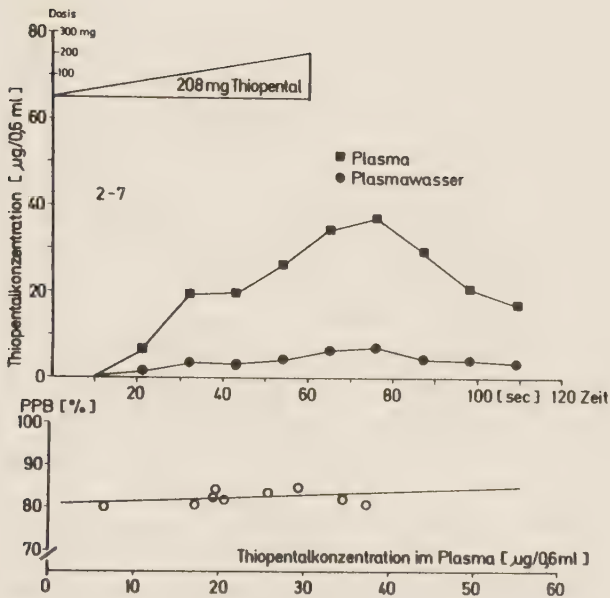


Abb. 21: Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser bei der mageren Patientin 2/7, die eine Thiopentaldosis von 208 mg verabreicht bekam. Der Abstand zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration gibt das proteingebundene Thiopental wieder. Darunter finden sich die Plasmaproteinbinderaten gegen die Plasmathiopentalkonzentrationen aufgetragen. Es findet sich keine Konzentrationsabhängigkeit.

tration mit  $49 \mu\text{g/l}$  lagen an der unteren Grenze der Patienten der Gruppe 2. 21 Sekunden nach Injektionsbeginn der innerhalb der Studie minimalen Dosis von 208 mg Thiopental ließen sich die ersten Plasmathiopentalkonzentrationen messen. Sie stiegen stetig an und erreichten kurz nach Abschluß der Medikamentenapplikation ihr Maximum mit  $37,1 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$ , einem im Vergleich zu den anderen Patienten dieser Gruppe etwas unterdurchschnittlichen Wert (Abb. 21). Von der im Schnitt im Plasma vorhandenen Thiopentalkonzentration von  $23,4 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  waren  $82,1 \pm 1,6\%$  konzentrationsunabhängig an Plasmaproteine gebunden. Es fällt allerdings wieder die Koinzidenz zwischen niedriger Proteinkonzentration und niedriger Binderate auf. Die maximal im Plasmawasser erreichte Konzentration belief sich auf  $7,1 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  Plasma. Im Mittel wurde im Plasmawasser eine Thiopentalkonzentration von  $4,1 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  erreicht.

Der achte Patient der Gruppe der jungen Patienten (2/8) war 25 Jahre alt. Bei einer Körpergröße von 178 cm wog er 70 kg. Haematokrit (42 vol%) und Plasmaproteinkonzentration ( $65 \text{ g/l}$ ) lagen im Gruppenmittel. Die Plasmakonzentrationen, die sich 21 Sekunden nach Applikationsbeginn von  $280 \mu\text{g}$  Thiopental erstmalig nachweisen ließen zeigten einen schnellen Anstieg mit einem Maximum von  $43 \mu\text{g}/0,58 \text{ ml}$  kurz nach Injektionsende und anschließend einen langsamen Abfall (Abb. 22). Bei einer innerhalb der Gruppe eher durchschnittlichen mittleren Plasmakonzentration von  $27,8 \mu\text{g}/0,58 \text{ ml}$  imponierte eine insgesamt niedrige Proteinbindung von  $78,9 \pm 1,7\%$ , die angesichts der normalen Plasmaproteinkonzentration von  $65 \text{ g/l}$  auffällig ist. Graphisch läßt sich keine Abhängigkeit der Plasmaproteinbindungsrate von der Plasmathiopentalkonzentration aufzeigen. Die durchschnittlich im Plasmawasser erreichten Thiopentalkonzentrationen waren gemäß der

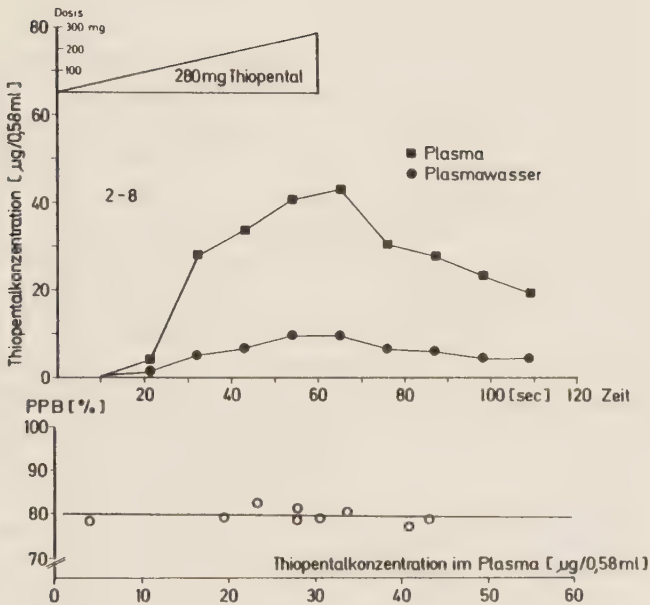


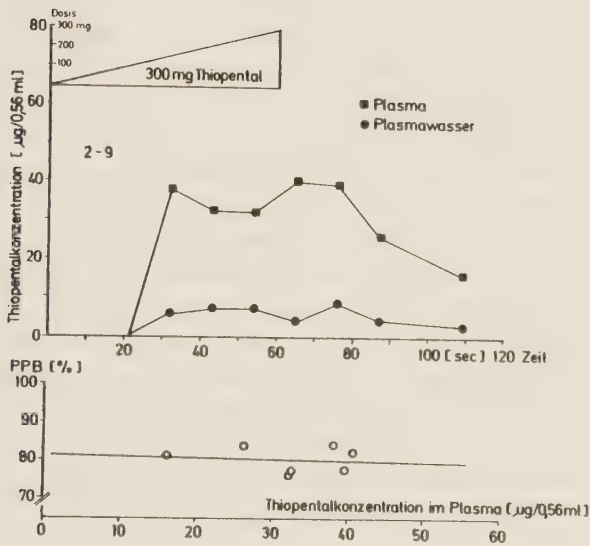
Abb. 22: Es sind die Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser des Patienten 2/8, resultierend aus einer Zufuhr von 280 mg Thiopental, dargestellt. In der darunterstehenden Graphik zeigt sich keine Abhängigkeit der Plasmaproteinbindungsraten von den erreichten Thiopentalkonzentrationen.

niedrigen Proteinbindung mit  $5,9 \mu\text{g}/0,58 \text{ ml}$  hoch. Es wurde ein Maximalwert von  $9,6 \mu\text{g}/0,58 \text{ ml}$  erreicht, der fast 25% der zugehörigen Plasmakonzentration ausmachte.

Der letzte Patient der Gruppe 2 (2/9) war 20 Jahre alt und mit 75 kg bei einer Körpergröße von 188 cm deutlich untergewichtig. Sein Haematokrit war mit 44 vol% durchschnittlich, seine Plasmaproteinkonzentration mit  $59 \text{ g/l}$  in der unteren Hälfte seiner Gruppe (Tab. 5). Auffallend an seiner Thiopentaldistribution waren ein nicht stetiger Konzentrationsanstieg und eine wiederum relativ niedrig liegende Proteinbindung. 32 Sekunden nach Beginn der Applikation von 300 mg Thiopental ließ sich eine Plasmakonzentration von  $38,1 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  messen. Die Konzentration fiel danach vorübergehend ab und erreichte dann, 65 Sekunden nach Injektionsbeginn, ihr Maximum mit  $40,7 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  (Abb. 23). Bei einer im Durchschnitt relativ hohen Plasmakonzentration von  $32,3 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  ergab sich eine stark streuende Plasmaproteinbindung, die im Mittel  $80,4 \pm 3,3\%$  betrug. Eine Abhängigkeit der Bindung von der Plasmakonzentration ließ sich nicht feststellen. Im Plasmawasser wurden wieder hohe Thiopentalkonzentrationen von im Mittel  $6,3 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  festgestellt, wobei das erreichte Maximum bei  $8,8 \mu\text{g}/0,56 \text{ ml}$  liegt.

### 3.3.2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe 2

Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe 2 betrug 25 Jahre. Die Thiopentalkonzentrationen sind im Folgenden auf das Volumen von 1 ml Plasma hochgerechnet und gemittelt, um den Effekt der unterschiedlichen Haematokritwerte zu eli-



**Abb. 23:** Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser bei dem Patienten 2/9, dem 300 mg Thiopental verabfolgt wurden. Der Abstand zwischen den Kurven repräsentiert das an die Plasmaproteine gebundene Thiopental. Bei der Auftragung der Plasmaproteinbindungsraten gegen die Plasmathiopentalkonzentrationen zeigt sich keine Abhängigkeit der Parameter voneinander.

minieren. Dabei ergab sich für die Thiopentalplasmakonzentration ein Mittel von 44,6 µg/ml. Die erreichten mittleren Konzentrationen schwankten zwischen 25,6 und 57,7 µg/ml (Tab. 8). Die maximalen Thiopentalkonzentrationen im Plasma schwankten zwischen 44,8 µg/ml und 92,3 und erreichten durchschnittlich eine Konzentration von 72,7 µg/ml. Bei der Konzentration des im Plasmawasser physikalisch gelösten Thiopentals liegt der Median der Gruppe 2 bei 6,4 µg/ml. Die Spannweite reicht von 3,8 bis 11,3 µg/ml. Die Konzentrationsmaxima im Plasmawasser liegen im Mittel bei 10,1 µg/ml. Sie schwanken von 6,0 bis 16,6 µg/ml. Eine bei der Gruppe 1 beobachtete größere Streuung der im Plasma und Plasmawasser gefundenen Maximalkonzentrationen (Tab. 6) im Vergleich zu den erreichten Durchschnittskonzentrationen ließ sich bei der Gruppe 2 nicht aufzeigen. Die mittleren Plasmaproteinbinderaten bei der Gruppe 2 liegen bei 84,6%. Es ließ sich keine Abhängigkeit der mittleren Binderate von der mittleren Plasmathiopentalkonzentration feststellen (Abb. 24).

Der deutlich übergewichtige Patient 2/1 (103 kg bei 174 cm Größe) hatte die höchste Maximalkonzentration an Thiopental im Plasma. Seine mittlere Plasmathiopentalkonzentration lag ebenfalls an der oberen Grenze der Gruppe 2. Ein niedriger Haematokrit als mögliche Erklärung der hohen Plasmakonzentration liegt nicht vor (Tab. 5). Bezüglich der im Plasmawasser erreichten Konzentrationen liegt der Patient zwar in der oberen Hälfte der Gruppe, nimmt aber keine Spitzenposition ein. Eine Ursache dafür könnte die vergleichsweise hohe Plasmaproteinbinderate von 86,1% sein, die wie schon bei Patienten der Gruppe 1 mit einer innerhalb der Studie vergleichsweise sehr hohen Proteinkonzentration im Plasma von 74 g/l zusammentrifft. Ein anderer, in Richtung

| Patienten | mittlere<br>Thio.Konz.<br>im Plasma<br>(µg/ml) | max.<br>Thio.Konz.<br>im Plasma<br>(µg/ml) | mittlere<br>Thio.Konz.<br>im Plasmaw.<br>(µg/ml) | max.<br>Thio.Konz.<br>im Plasmaw.<br>(µg/ml) |
|-----------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 2/1       | 55,6                                           | 92,3                                       | 7,7                                              | 13,6                                         |
| 2/2       | 25,6                                           | 44,8                                       | 3,8                                              | 6,0                                          |
| 2/3       | 44,6                                           | 73,9                                       | 5,6                                              | 9,5                                          |
| 2/4       | 47,1                                           | 75,2                                       | 6,4                                              | 10,1                                         |
| 2/5       | 37,3                                           | 55,8                                       | 5,6                                              | 8,2                                          |
| 2/6       | 37,1                                           | 51,2                                       | 5,4                                              | 7,6                                          |
| 2/7       | 39,0                                           | 62,1                                       | 5,9                                              | 11,9                                         |
| 2/8       | 47,9                                           | 74,1                                       | 10,2                                             | 16,6                                         |
| 2/9       | 57,7                                           | 72,7                                       | 11,3                                             | 15,8                                         |
| Median    | 44,6                                           | 72,7                                       | 6,4                                              | 10,1                                         |
| Spannw.   | 25,6-57,7                                      | 44,8-92,3                                  | 3,8-11,3                                         | 6,0-11,6                                     |

Tab. 8: Zusammenstellung der in Gruppe 2 durchschnittlich und maximal erreichten Konzentrationen in Plasma und Plasmawasser (die Konzentrationen sind zur Vergleichbarkeit auf 1 ml hochgerechnet).

| Patienten  | PPB (%)     |
|------------|-------------|
| 2/1        | 86,1        |
| 2/2        | 84,6        |
| 2/3        | 87,2        |
| 2/4        | 85,9        |
| 2/5        | 84,5        |
| 2/6        | 85,1        |
| 2/7        | 82,1        |
| 2/8        | 78,9        |
| 2/9        | 80,4        |
| Median     | 84,6        |
| Spannweite | 78,9 - 87,2 |

Tab. 9: Mittlere Plasmaproteinbinderaten der Patienten der Gruppe 2.

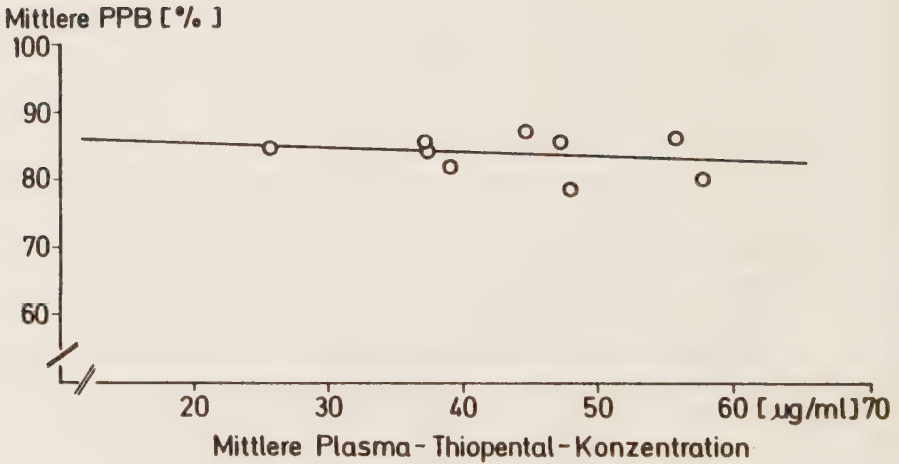


Abb. 24: Mittlere Plasmaproteinbinderaten der Patienten der Gruppe 2 in Abhängigkeit von den jeweils erreichten mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen (Daten der Tabellen 8 und 9).

Übergewicht gehender Patient (2/6) hat auch bei einer hohen Plasmaproteinkonzentration (72 g/l) eine vergleichsweise hohe Binderate von 85,1%, erreicht aber bei durchschnittlichem Haematokrit (44 vol%) eher niedrige Thiopentalkon-

zentrationen in Plasma und Plasmawasser. Ein Patient der Gruppe 2 (2/9), der relativ untergewichtig war (75 kg bei 188 cm), weist bei durchschnittlichem Hkt von 44 vol% die höchste mittlere Plasmakonzentration auf (57,7 µg/ml). Seine niedrige Binderate (80,4%), die wieder mit einer erniedrigten Proteinkonzentration im Plasma (59 g/l) einhergeht, führt zu hohen maximalen und hohen mittleren Thiopentalkonzentrationen im Plasmawasser (Tab. 8). Ein weiterer, eher untergewichtiger Patient (2/7) weist ebenfalls bei stark erniedrigter Plasmaproteinkonzentration von 49 g/l eine innerhalb der Gruppe niedrige Proteinbinderate auf. Die bei ihm im Plasma gemessenen Konzentrationen sind allerdings durchschnittlich bzw. eher niedrig. Auffällig ist noch die sehr niedrige Binderate des Patienten 2/8, die bei normaler Proteinkonzentration des Plasmas (65 g/l) nur bei 78,9% liegt.

### 3.3.3. Vergleich der Ergebnisse der Gruppen 1 und 2

Wenn man die Mediane und Spannweiten der in den beiden Gruppen gemessenen, mittleren und maximalen Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser gegenüberstellt (Tab. 10), ergeben sich keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die mittlere Thiopentalkonzentration im Plasma liegt bei den jüngeren Patienten geringfügig niedriger als bei den alten (Tab. 10). Das drückt sich in einem niedrigeren Median und auch durch die bei fast identischen Obergrenzen nach unten erweiterte Spannweite aus. Bei den maximal erreichten Plasmathiopentalkonzentrationen fanden sich bei den jüngeren Patienten durchschnittlich höhere Werte, wobei die einzelnen Beobachtungen auch von

|                                                | Gruppe 1<br>Durchschnitts-<br>alter 66 Jahre |              | Gruppe 2<br>Durchschnitts-<br>alter 25 Jahre |             |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|-------------|
|                                                | M                                            | S            | M                                            | S           |
| mittl.Thio.Konz.<br>im Plasma (µg/ml)          | 50,3                                         | 37,8 - 58,4  | 44,6                                         | 25,6 - 57,7 |
| max.Thio.Konz.im<br>Plasma (µg/ml)             | 67,1                                         | 59,4 - 133,3 | 72,7                                         | 44,8 - 92,3 |
| mittl.Thio.Konz.<br>im Plasmawasser<br>(µg/ml) | 6,7                                          | 5,4 - 9,2    | 6,4                                          | 3,8 - 11,3  |
| max.Thio.Konz.im<br>Plasmawasser<br>(µg/ml)    | 8,9                                          | 7,8 - 20,0   | 10,1                                         | 6,0 - 16,6  |
| PPB (%)                                        | 85,3                                         | 82,5 - 86,9  | 84,6                                         | 78,9 - 87,2 |

Tab. 10: Gegenüberstellung der Mediane (M) und Spannweiten (S) der Plasmaproteinbinderate (PPB) und der durchschnittlichen und maximalen Thiopentalkonzentrationen im Plasma und Plasmawasser der Gruppen 1 und 2.

Patient zu Patient weniger streuten. Die mittleren Thiopentalkonzentrationen im Plasmawasser stimmen mit 6,7 µg/ml bei den älteren Patienten und 6,4 µg/ml bei den jungen sehr gut miteinander überein. Allerdings schwankten die mittleren Konzentrationen bei den jüngeren Patienten deutlich mehr, als bei den älteren. Die im Plasmawasser maximal erreichten Thiopentalkonzentrationen differieren ebenfalls nicht nennenswert. Ließe man bei dem Vergleich den Patienten 1/6 der Gruppe 1 mit seinem insgesamt ungewöhnlichen Konzentrationsverlauf außer acht, ergäbe sich eine noch deutlich größere Übereinstimmung der Gruppen 1 und 2. Bei der Gegenüberstellung der Plasmaproteinbinderaten der zwei Gruppen zeigt sich mit mittleren Werten von 85,3% bei den älteren und 84,6% bei den jüngeren eine hervorragende Übereinstimmung.

### 3.4. Thiopentaldistribution im Vollblut der Patienten der Gruppe 3

Die Gruppe 3 unterscheidet sich von den Gruppen 1 und 2 in zwei Aspekten (siehe auch Kapitel 2!). Zum einen wurde bei diesen Patienten die Thiopentaldosis auf der Basis der fettfreien Körpermasse berechnet, zum anderen sind in dieser Gruppe 6 Patienten im höheren Lebensalter und ein jugendlicher Patient vertreten (Durchschnittsalter 67 Jahre). Nur in dieser Gruppe haben wir Thiopental auch im Vollblut gemessen.

#### 3.4.1. Einzeldarstellung der Ergebnisse der Patienten der dritten Gruppe

Anmerkung: Die Blutkonzentration bezieht sich auf das Volumen von 1 ml Blut. Die Konzentrationsangaben für Plasma, Plasmawasser und Erythrozyten beziehen sich, wie in den Gruppen 1 und 2 auf die in 1 ml Vollblut vorgefundenen Volumina.

Die erste Patientin der Gruppe 3 (3/1) war 72 Jahre alt und wog 62 kg bei einer Körpergröße von 168 cm (Tab. 4). Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration bewegten sich im Gruppenmittel (Tab. 5). Die Patientin erhielt 240 mg Thiopental (5 mg/kg fettfreie Körpermasse). 21 Sekunden nach Start der Thiopentalinjektion ließen sich die ersten Vollblutkonzentrationen messen (Abb. 25). Von 14,4 µg/ml ansteigend, erreichten sie ihr Maximum mit 36,9 µg/ml kurz

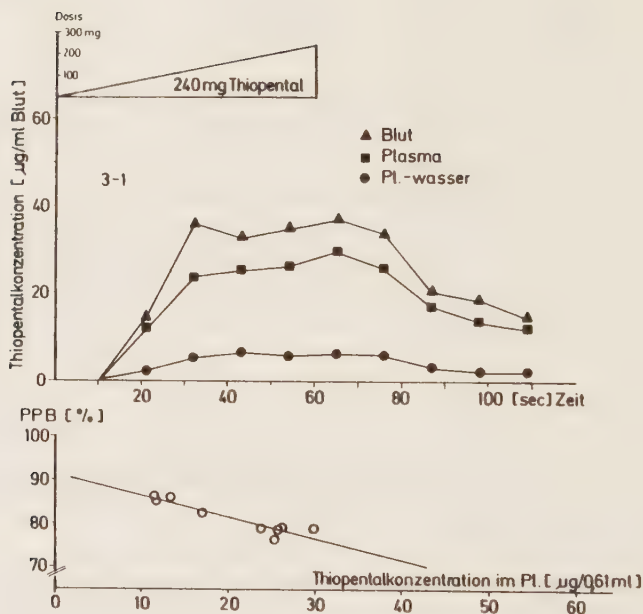


Abb. 25: Thiopentalkonzentrationen im Blut, Plasma und Plasmawasser der Patientin 3/1, resultierend aus einer Zufuhr von 240 mg Thiopental. Der Abstand zwischen Blut- und Plasmakonzentration gibt die in die Erythrozyten aufgenommene Menge Thiopental wieder. Der Abstand der Kurven zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration repräsentiert das an Plasmaproteine gebundene Thiopental. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten in Abhängigkeit von der Thiopentalkonzentration im Plasma dargestellt. Es zeigt sich eine mit zunehmender Konzentration abnehmende Binderate.

nach Ende der Medikamentenapplikation. Danach folgte ein rascher Abfall der Konzentration. Die Konzentrationen in Plasma und Plasmawasser verliefen entsprechend. Die Plasmakonzentration erreichte ebenfalls kurz nach Ende der Injektion mit  $29,8 \mu\text{g}/0,61 \text{ ml}$  ihr Maximum. Die mittlere Vollblutkonzentration betrug  $27 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Im Plasma fanden sich durchschnittlich  $20,5 \mu\text{g}/0,61 \text{ ml}$  (76%). Der Rest,  $6,5 \mu\text{g}/0,39 \text{ ml}$  befand sich in den Erythrozyten (24%). Durchschnittlich waren  $81,2 \pm 3,7\%$  im Plasma proteingebunden. Stellt man die Binderate graphisch in Abhängigkeit von der Plasmathiopentalkonzentration dar (Abb. 25), zeigt sich, daß die Proteinbindung mit zunehmender Thiopentalkonzentration deutlich abnimmt. Die Konzentration des ungebundenen Thiopentals im Plasmawasser betrug durchschnittlich  $4,1 \mu\text{g}/0,61 \text{ ml}$ , wobei eine Maximalkonzentration von  $6,3 \mu\text{g}/0,61 \text{ ml}$  erreicht wurde. Rechnet man die Plasmakonzentration auf 1 ml hoch, ergibt sich ein Blut-Plasmaverhältnis (1 ml Blut zu 1 ml Plasma) von 0,80 (Tab. 13). Die Erythrozytenbinderate betrug durchschnittlich  $78,3 \pm 6,2\%$ .

Die deutlich übergewichtige 67-jährige Patientin 3/2 wog 78 kg bei 167 cm Größe. Ihr Haematokrit bewegte sich mit 34 vol% an der unteren Grenze. Die Proteinkonzentration im Plasma war mit 65 g/l durchschnittlich. Auf ihre fettfreie Körpermasse von 53 kg berechnet, wurden ihr 265 mg Thiopental innerhalb von 60 Sekunden verabreicht. 21 Sekunden nach Beginn der Thiopentalzufuhr fand sich bereits eine Vollblutkonzentration von  $29,9 \mu\text{g}/\text{ml}$ , die erst kurz nach Ende der Zufuhr mit  $70,2 \mu\text{g}/\text{ml}$  ihr Maximum erreichte und danach rasch wieder abfiel (Abb. 26). Die Spitzenkonzentration im Blut war eine der höchsten der Gruppe 3. Die maximale Konzentration im Plasma betrug  $50,4 \mu\text{g}/0,66 \text{ ml}$ . Durchschnittlich wurde im Blut eine innerhalb der Gruppe

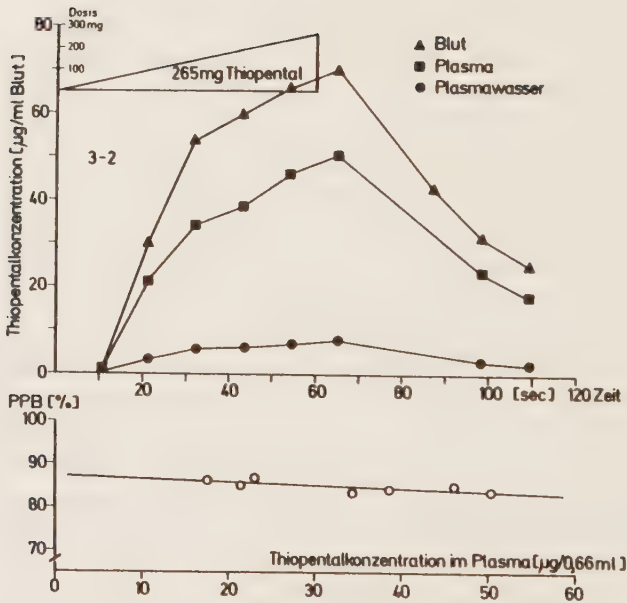
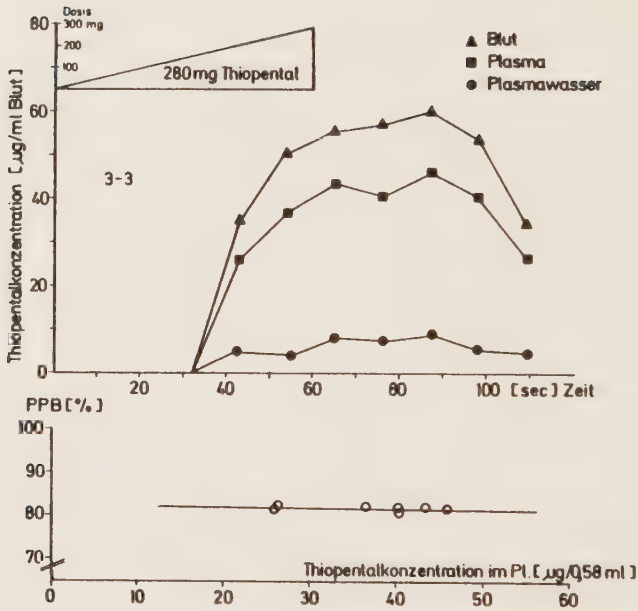


Abb. 26: In dieser Abbildung sind die Thiopentalkonzentrationen der Patientin 3/2 in Blut, Plasma und Plasmawasser dargestellt, die aus einer Applikation von 265 mg Thiopental resultieren. Auffällig ist, wieviel Thiopental von den Erythrozyten aufgenommen worden ist. Bei der Auftragung der Plasmaproteinbindungsrate in Abhängigkeit von den erreichten Thiopentalkonzentrationen scheinen die Binderaten mit zunehmender Konzentration kleiner zu werden.

eher hohe Thiopentalkonzentration von 47,2 µg/ml erreicht. Im Plasma fanden sich im Mittel 33,1 µg/0,66 ml. Das sind 70,1% der Vollblutkonzentration. Die Differenz, immerhin fast 30%, befand sich in den Erythrozyten. Im Plasma waren im Schnitt  $84,9 \pm 1,3\%$  proteingebunden, wobei sich eine minimale Abnahme der Plasmaproteinbinderate mit zunehmender Plasmakonzentration andeutete. Die Konzentration des ungebundenen Thiopentals im Plasma erreichte einen Maximalwert von 8,2 µg/0,66 ml. Im Durchschnitt lagen 5,1 µg/0,66 ml physikalisch gelöst vor. Das Konzentrationsverhältnis von 1 ml Blut zu 1 ml Plasma betrug 0,94. Die Erythrozytenbinderate belief sich auf  $90,5 \pm 1,2\%$ .

Der folgende, 69-jährige Patient (3/3) wog bei einer Körpergröße von 172 cm 80 kg und war damit ebenfalls übergewichtig. Der Haematokrit war mit 42 vol% normal, die Proteinkonzentration im Plasma bewegte sich mit 60 g/l jedoch an der unteren Grenze. Nach der Dosierungsvorschrift für die fettfreie Körpermasse (56 kg) erhielt der Patient 280 mg Thiopental. Erst 43 Sekunden nach Injektionsbeginn ließ sich die erste Blutkonzentration mit 34,6 µg/ml messen. Die Konzentration erreichte, langsam ansteigend, erst spät ihr Maximum mit 59,9 µg/ml und fiel dann rasch wieder ab. Die Plasmakonzentration stieg nicht ganz stetig an und erreichte ihr Maximum mit 45,9 µg/0,58 ml (Abb. 27). Bei diesem Patienten wurde im Blut die innerhalb der Gruppe zweithöchste durchschnittliche Thiopentalkonzentration von 49,2 µg/ml gemessen, obwohl er durch die LBM-Dosierung eine zur herkömmlichen Dosierung vergleichsweise niedrige Thiopentalmenge injiziert bekam. Im Plasma waren durchschnittlich 37 µg/0,58 ml nachzuweisen (75,2% der Blutkonzentration). Davon waren  $81,8 \pm 0,5\%$  konzentrationsunabhängig gebunden. Diese relativ niedrige Plasmaproteinbinderate trifft, wie schon bei Patienten der ersten und zweiten Gruppe, auf eine niedrige



**Abb. 27:** Thiopentalkonzentrationen in Blut, Plasma und Plasmawasser, die bei dem Patienten 3/3 während und nach einer Zufuhr von 280 mg Thiopental gemessen wurden. Der Abstand zwischen Blut- und Plasmakonzentration repräsentiert das in die Erythrozyten aufgenommene Thiopental. Das im Plasma proteingebundene Thiopental findet sich durch den Abstand zwischen Plasma- und Plasmawasserkonzentration wiedergegeben. Die Auftragung der Proteinbinderaten gegen die erreichten Plasmakonzentrationen zeigt keine Konzentrationsabhängigkeit der Plasmaproteinbindung.

Plasmaproteinkonzentration. Die Erythrozyten nahmen im Schnitt  $12,2 \mu\text{g}$  bezogen auf ihr Volumen auf. Das entspricht  $24,8\%$  der Blutkonzentration. Die Thiopentalkonzentration im Plasmawasser erreichte im Mittel  $6,8 \mu\text{g}/0,58 \text{ ml}$  bei einem Maximalwert von  $8,5 \mu\text{g}/0,58 \text{ ml}$ . Wir stellten eine Blut-Plasmarelation des Thiopentals von  $0,77$  fest. Die Erythrozytenbinderate betrug  $77,5\%$ .

Der vierte Patient ( $3/4$ ) unterscheidet sich insofern vom Rest der Gruppe, als er sich mit einem Alter von 28 Jahren deutlich von den anderen Patienten absetzt. Er wog  $59 \text{ kg}$  bei einer Körpergröße von  $171 \text{ cm}$  und war damit eher untergewichtig. Sein Haematokrit war innerhalb der Gruppe mit  $45 \text{ vol\%}$  sehr hoch. Die Plasmaproteinkonzentration war mit  $64 \text{ g/l}$  durchschnittlich. Der Patient erhielt mit  $280 \text{ mg}$ , bezogen auf seine fettfreie Körpermasse ( $56 \text{ kg}$ ) deutlich mehr Thiopental, als er üblicherweise, entsprechend seinem Körpergewicht dosiert, erhalten hätte ( $280 \text{ mg}$  statt  $236 \text{ mg}$ ). Der Verlauf der Thiopentalkonzentrationen im Vollblut spiegelt diesen Sachverhalt nicht wider (Abb. 28). Der Patient bewegte sich eher in der unteren Hälfte seiner Gruppe. 21 Sekunden nach Injektionsbeginn fanden sich  $5,2 \mu\text{g}/\text{ml}$  im Vollblut. Zügig ansteigend, wurde eine maximale Konzentration von  $42,4 \mu\text{g}/\text{ml}$  erreicht. Die Plasmakonzentration verlief entsprechend mit einem Maximum von  $34,8 \mu\text{g}/0,55 \text{ ml}$ . Die mittlere Thiopentalkonzentration im Blut war mit  $30,8 \mu\text{g}/\text{ml}$  trotz der vergleichsweise hohen Dosis eher niedrig (vgl. Tab. 11). Trotz seines hohen Haematokrits gingen nur durchschnittlich  $6,2 \mu\text{g}/0,45 \text{ ml}$  ( $20,1\%$ ) in die Erythrozyten. Die im Plasma durchschnittlich vorhandenen  $24,5 \mu\text{g}/0,55 \text{ ml}$  waren zu  $83,7 \pm 2,3\%$  konzentrationsunabhängig proteingebunden. Im Plasmawasser fand sich eine mittlere Thiopentalkonzentration von  $3,9 \mu\text{g}/0,55 \text{ ml}$ . Maximal wurden dort  $5,5 \mu\text{g}/0,55 \text{ ml}$  erreicht. Das Blut-Plasmaverhältnis war  $0,69$ . Wir stellten eine Erythrozytenbinderate von  $70,4 \pm 5,4\%$  fest.

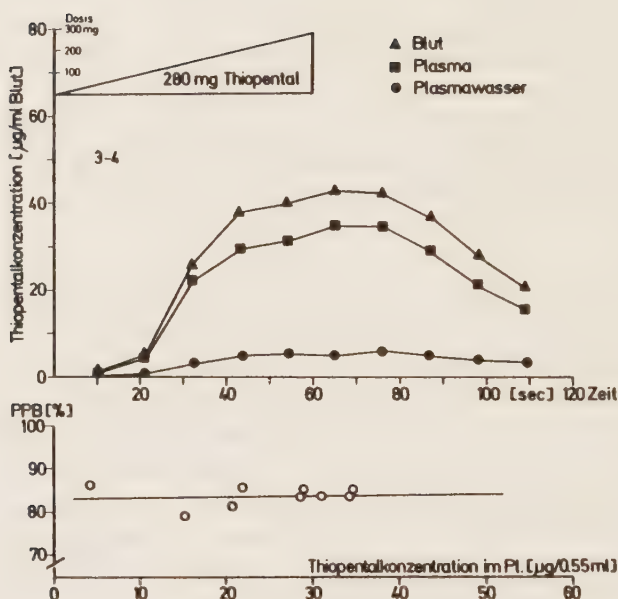


Abb. 28: Thiopentalkonzentrationen in Blut, Plasma und Plasmawasser des Patienten 3/4, resultierend aus einer Verabreichung von 280 mg Thiopental. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten gegen die Plasmathiopentalkonzentrationen aufgetragen. Man sieht keine Abhängigkeit der Parameter voneinander.

Der 60-jährige Patient 3/5 war mit 77 kg bei 176 cm Körpergröße normalgewichtigt. Er hatte den höchsten Haematokrit (46 vol%) und die höchste Konzentration an Plasmaproteinen (72 g/l) innerhalb seiner Gruppe. Bezogen auf seine fett-

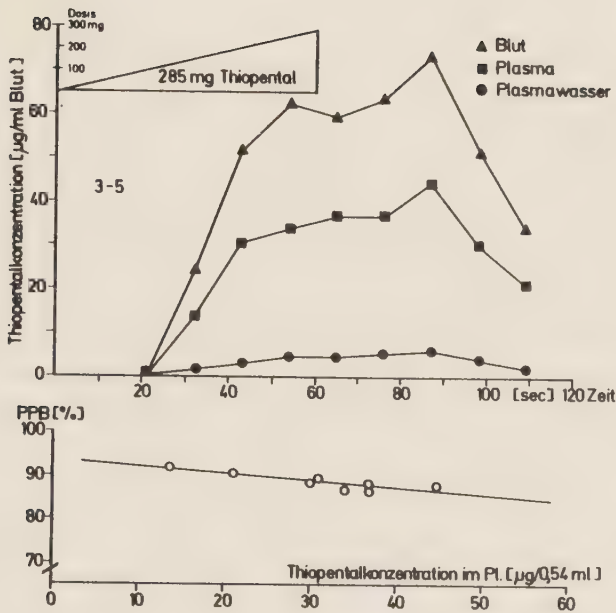


Abb. 29: Darstellung der Thiopentalkonzentrationen in Blut, Plasma und Plasmawasser des Patienten 3/5 während und nach der Applikation von 285 mg Thiopental. Bemerkenswert ist der hohe Anteil des in die Erythrozyten aufgenommenen Thiopentals (siehe Text). Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten in Abhängigkeit von der Plasmathiopentalkonzentration aufgetragen. Es zeigt sich eine Abnahme der Raten mit ansteigender Konzentration.

freie Körpermasse von 57 kg erhielt er 285 mg Thiopental und erreichte damit die höchste Blutkonzentration der Gruppe 3. In der 32. Sekunde nach Beginn der Medikamentenapplikation wurde erstmals eine Konzentration von  $24,2 \mu\text{g/ml}$  im Vollblut gemessen, die dann nicht ganz stetig zu einem Maximum von  $73,6 \mu\text{g/ml}$  in der 87. Sekunde nach Injektionsbeginn anstieg. Die Thiopentalkonzentration im Plasma verlief stetig ansteigend. Die Maximalkonzentration im Plasma betrug  $54,6 \mu\text{g}/0,54 \text{ ml}$  (Abb. 29). Im Mittel wurde im Blut eine Thiopentalkonzentration von  $52,6 \mu\text{g/ml}$  erreicht, wovon  $21,5 \mu\text{g}/0,46 \text{ ml}$  (41%) in die Erythrozyten ging. Dieser Befund ist gerade im Vergleich zum vorherigen Patienten bemerkenswert, der bei vergleichbarem Haematokrit nur etwa 20% der Vollblutkonzentration in die Erythrozyten aufnahm. Im Plasma fanden sich durchschnittlich  $31,0 \mu\text{g}/0,54 \text{ ml}$  (59% der Blutkonzentration). Davon lagen  $88,8 \pm 1,8\%$  proteingebunden vor. Diese hohe Plasmaproteinbinderate ging mit einer ebenfalls sehr hohen Proteinkonzentration einher. Es deutet sich ein geringgradiges Absinken der Plasmaproteinbinderate mit zunehmender Plasmathiopentalkonzentration an (Abb. 29). Durch die hohe Proteinbindung resultiert eine eher durchschnittliche mittlere Thiopentalkonzentration im Plasmawasser von  $3,6 \mu\text{g}/0,54 \text{ ml}$ . Maximal wurden hier  $5,5 \mu\text{g}/0,54 \text{ ml}$  gefunden. Die Blut-Plasmarelation betrug 0,91. Die Erythrozytenbinderate wurde mit  $92,5 \pm 1,3\%$  bestimmt (Tab. 13).

Die schlanke, 73-jährige Patientin 3/6 wog 65 kg bei einer Körpergröße von 172 cm. Sie hatte innerhalb ihrer Gruppe die niedrigsten Werte für Haematokrit (31 vol%) und Plasmaproteinkonzentration (59 g/l). 32 Sekunden nach Beginn der Applikation von 280 mg Thiopental fand sich schon eine Vollblutkonzentration von  $33,5 \mu\text{g/ml}$  (Abb. 30). Diese stieg

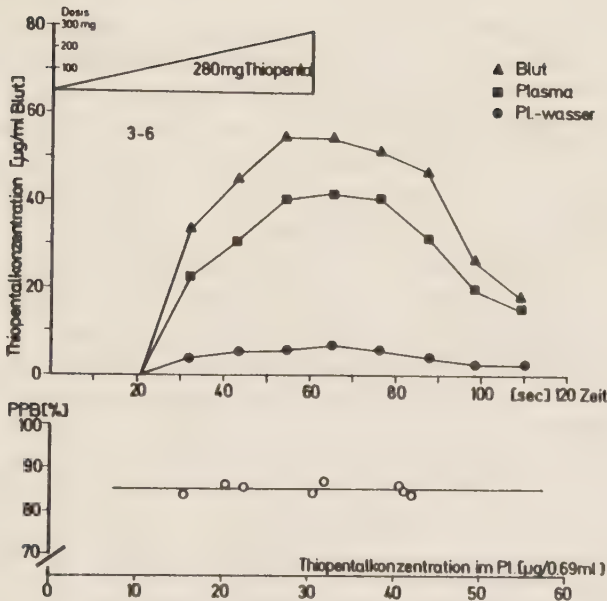


Abb. 30: Thiopentalkonzentrationen in Blut, Plasma und Plasmawasser der mageren Patientin 3/6, der eine Thiopentaldosis von 280 mg verabreicht wurde. In der Graphik darunter zeigt sich keine Abhängigkeit der Plasmaproteinbindungsraten von den erreichten Plasmathiopentalkonzentrationen.

züglich an und erreichte noch vor Ende der Medikamentenapplikation ihr Maximum mit 54,9  $\mu\text{g/ml}$ . Anschließend fiel sie zunächst langsam, dann schnell wieder ab. Die Konzentra-

tion im Plasma und der Konzentrationsverlauf der im Plasma proteingebundenen Fraktion verliefen entsprechend. Die maximale Konzentration im Plasma wurde mit  $42,0 \mu\text{g}/0,69 \text{ ml}$  erreicht. Im Mittel wurden im Blut eine innerhalb der Gruppe durchschnittliche Thiopentalkonzentration von  $41,5 \mu\text{g}/\text{ml}$  erreicht. Von dieser Konzentration befanden sich  $26,3\%$  in den Erythrozyten. Der Rest,  $30,6 \mu\text{g}/0,69 \text{ ml}$ , lag im Plasma, und zwar zu  $85,1 \pm 1,1\%$ , konzentrationsunabhängig an Proteine gebunden vor. Trotz der beobachteten niedrigen Plasmaproteinkonzentration liegt die Binde rate gut im Gruppenmittel. Die im Plasmawasser gemessenen durchschnittlichen ( $4,6 \mu\text{g}/0,69 \text{ ml}$ ) und maximalen ( $6,8 \mu\text{g}/0,69 \text{ ml}$ ) Thiopentalkonzentrationen waren ebenfalls innerhalb der Gruppe durchschnittlich. Das Blut-Plasmakonzentrationsverhältnis betrug  $0,94$ . Wir stellten eine Erythrozytenbinderate von  $88,3 \pm 3,4\%$  fest.

Die letzte Patientin der Gruppe 3 war ebenfalls schlank. Sie wog  $60 \text{ kg}$  bei einer Größe von  $160 \text{ cm}$ . Ihr Alter betrug  $55$  Jahre. Der Haematokrit war mit  $40 \text{ vol}\%$  normal, die Plasmaproteinkonzentration mit  $69 \text{ g/l}$  innerhalb der Gruppe eher hoch. Sie erhielt bezogen auf ihre fettfreie Körpermasse ( $43 \text{ kg}$ )  $215 \text{ mg}$  Thiopental.  $32$  Sekunden nach Injektionsbeginn betrug die Blutkonzentration bereits  $27,7 \mu\text{g}/\text{ml}$  und erreichte dann, nach einem mäßig schnellen Anstieg, ihr Maximum von  $41,9 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Die Konzentration im Plasma verlief ähnlich und erreichte mit  $32,7 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$  ihren höchsten Wert (Abb. 31). Die mittlere Blutkonzentration lag mit  $30,2 \mu\text{g}/\text{ml}$  eher an der unteren Grenze der Gruppe 3. Desgleichen war die in die Erythrozyten aufgenommene Menge mit durchschnittlich  $21,5\%$  eher gering. Dabei läßt sich allerdings in der Abb. 31 gut erkennen, daß der in die Erythrozyten aufgenommene Anteil Thiopen-

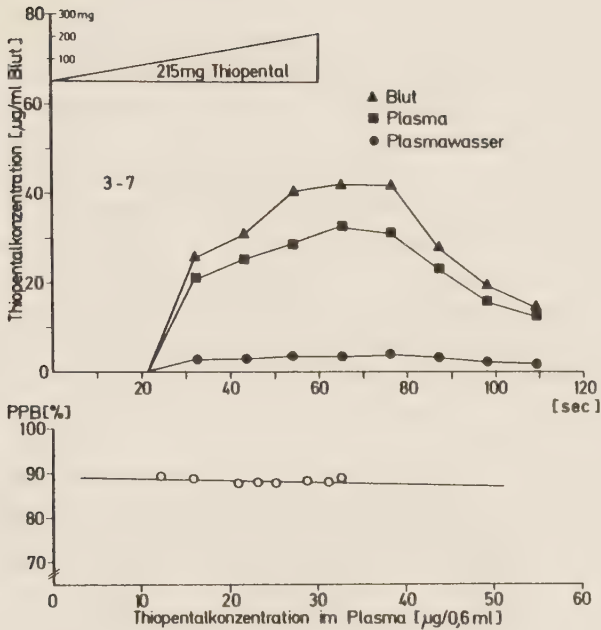


Abb. 31: Thiopentalkonzentrationen in Blut, Plasma und Plasmawasser der Patientin 3/7, resultierend aus einer Zufuhr von 215 mg Thiopental. Darunter sind die Plasmaproteinbinderaten in Abhängigkeit von der Thiopentalkonzentration im Plasma dargestellt. Es zeigt sich keine Konzentrationsabhängigkeit der Binderaten.

tal nicht konstant ist, sondern im Bereich der höheren Blutkonzentration größere Werte annimmt und so z.B. in der 54. Sekunde nach Injektionsbeginn 28,6% der aktuellen Blutkonzentration ausmacht. Im Plasma waren im Durchschnitt  $23,7 \mu\text{g}/0,6\text{ml}$

Thiopental. Das entspricht 78,5% der Blutkonzentration. Hiervon waren  $88,3 \pm 0,6\%$  proteingebunden, wobei wieder das Zusammentreffen einer hohen Plasmaproteinbinderate mit einer hohen Proteinkonzentration des Plasmas ins Auge fällt. Eine Abhängigkeit der Proteinbindungsrate von der Thiopentalplasmakonzentration läßt sich nicht belegen (Abb. 31). Die Konzentration des ungebundenen Thiopentals im Plasmawasser betrug durchschnittlich  $2,8 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$ , maximal  $3,7 \mu\text{g}/0,6 \text{ ml}$ . Die im Plasmawasser gefundenen Konzentrationen sind entsprechend der hohen Binderate vergleichsweise niedrig. Wir fanden eine Blut-Plasmarelation von 0,76 und eine Erythrozytenbinderate von  $82,7 \pm 4,5\%$ .

### 3.4.2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Gruppe 3 (Durchschnittsalter 67 Jahre)

Die Thiopentalkonzentrationen sind wie bei den Gruppen 1 und 2 auf jeweils 1 ml Blut bzw. Plasma hochgerechnet und gemittelt. Im Vollblut der Patienten der 3. Gruppe fand sich eine mittlere Thiopentalkonzentration von  $41,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Die Spannweite der Konzentrationen reichte von 27 bis  $52,5 \mu\text{g}/\text{ml}$  (Tab. 11). Die Maxima der im Blut erreichten Konzentrationen lagen im Mittel bei  $54,9 \mu\text{g}/\text{ml}$ . In den Erythrozyten eines Milliliter Blutes fanden sich durchschnittlich  $10,9 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Hierbei schwankten die Konzentrationen innerhalb der Gruppe von 6,2 bis  $21,5 \mu\text{g}/\text{ml}$  Blut (Tab. 11). Die mittleren und maximalen Thiopentalkonzentrationen in 1 ml Plasma und die entsprechenden, im Plasmawasser gefundenen Thiopentalmenigen sind mit ihren Spannweiten und dem Gruppenmedian in Tab. 12 zusammengefaßt und

| Patienten | mittlere Thio.Konz. im Vollblut (µg/ml) | maximale Thio.Konz. im Vollblut (µg/ml) | mittlere Thio.Konz. i.d.Erythr. (µg/ml) | mittlere Thio.Konz. i.d.Erythr. (in % d. Vollblutkonz.) |
|-----------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 3/1       | 27,0                                    | 36,9                                    | 6,5                                     | 24                                                      |
| 3/2       | 47,2                                    | 70,2                                    | 14,8                                    | 31                                                      |
| 3/3       | 49,2                                    | 59,9                                    | 12,2                                    | 25                                                      |
| 3/4       | 30,8                                    | 42,4                                    | 6,2                                     | 20                                                      |
| 3/5       | 52,5                                    | 73,6                                    | 21,5                                    | 41                                                      |
| 3/6       | 41,5                                    | 54,9                                    | 10,9                                    | 26                                                      |
| 3/7       | 30,2                                    | 41,9                                    | 6,5                                     | 22                                                      |
| Median    | 41,5                                    | 54,9                                    | 10,9                                    | 26                                                      |
| Spannw.   | 27,0 - 52,5                             | 36,9 - 73,6                             | 6,2 - 21,5                              | 20 - 41                                                 |

Tab. 11: Mittlere und maximale Konzentrationen im Vollblut und mittlere Konzentrationen in den Erythrozyten bei Gruppe 3 (bezogen auf 1 ml Vollblut).

brauchen hier nicht nochmals aufgeführt werden. Die mittleren Plasmaproteinbinderaten schwankten nur wenig um ihren Median von 84,9% (Tab. 13). Dabei zeigte sich keine Abhängigkeit der mittleren Binderaten von der mittleren Thiopentalkonzentration im Plasma (Abb. 32). Einen hohen Anteil der Thiopentalblutkonzentration in den Erythrozyten bei einem hohen Haematokrit zeigte der Patient 3/5. Allerdings läßt sich entsprechendes bei dem Patienten 3/4 mit einem ebenfalls hohen Haematokrit nicht zeigen (Abb. 29 und 28). Eine Abhängigkeit der Thiopentalaufnahme in die Erythrozyten vom Haematokrit ist demgemäß noch zu prüfen.

| Patienten | mittlere<br>Thio.Konz.<br>im Plasma<br>(µg/ml) | maximale<br>Thio.Konz.<br>im Plasma<br>(µg/ml) | mittlere<br>Thio.Konz.<br>im Plasmaw.<br>(µg/ml) | maximale<br>Thio.Konz.<br>im Plasmaw.<br>(µg/ml) |
|-----------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 3/1       | 33,7                                           | 48,9                                           | 6,7                                              | 10,4                                             |
| 3/2       | 50,2                                           | 76,4                                           | 7,7                                              | 12,5                                             |
| 3/3       | 63,8                                           | 79,2                                           | 11,6                                             | 14,6                                             |
| 3/4       | 44,6                                           | 63,3                                           | 7,2                                              | 10,0                                             |
| 3/5       | 57,4                                           | 82,7                                           | 6,7                                              | 10,1                                             |
| 3/6       | 44,3                                           | 60,9                                           | 6,6                                              | 9,9                                              |
| 3/7       | 39,6                                           | 54,4                                           | 4,7                                              | 6,2                                              |
| Median    | 44,6                                           | 63,3                                           | 6,7                                              | 10,1                                             |
| Spannw.   | 33,7-64,8                                      | 48,9-82,7                                      | 4,7-11,6                                         | 6,2-14,6                                         |

Tab. 12: Mittlere und maximale Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser (Gruppe 3, auf 1 ml Plasma hochgerechnet).

| Patienten | PPB<br>(%) | Relation<br>$\frac{1 \text{ ml Blut}}{1 \text{ ml Plasma}}$ | Erythrozyten-<br>binderate |
|-----------|------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 3/1       | 81,2       | 0,80                                                        | 78,3                       |
| 3/2       | 84,9       | 0,94                                                        | 90,5                       |
| 3/3       | 81,8       | 0,77                                                        | 77,5                       |
| 3/4       | 83,7       | 0,69                                                        | 70,4                       |
| 3/5       | 88,8       | 0,91                                                        | 92,5                       |
| 3/6       | 85,1       | 0,94                                                        | 88,3                       |
| 3/7       | 88,3       | 0,76                                                        | 82,7                       |
| Median    | 84,9       | 0,80                                                        | 82,7                       |
| Spannw.   | 81,2-88,8  | 0,69-0,94                                                   | 70,4-92,5                  |

Tab. 13: Zusammenstellung der PPB, der Blut-Plasmarelation und der Erythrozytenbinderaten der Gruppe 3.

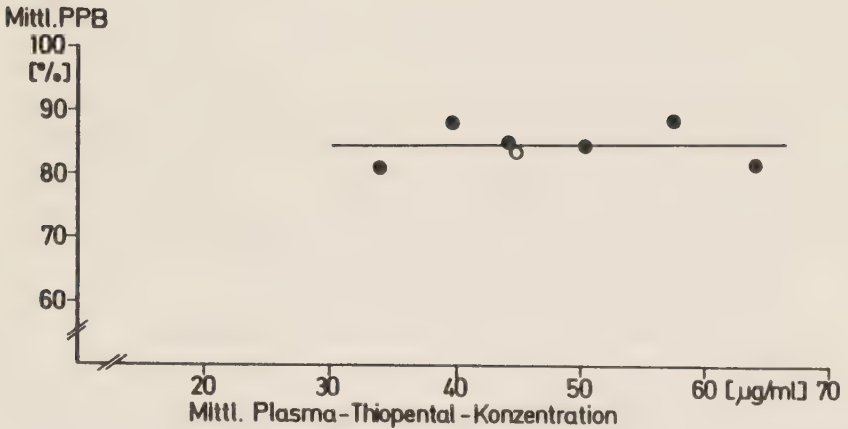


Abb. 32: Mittlere Plasmaproteinbinderaten der Patienten der Gruppe 3 in Abhängigkeit von der mittleren Plasmathiopentalkonzentration (● = ältere Patienten; ○ = der junge Patient 3/4).

Des weiteren ist bemerkenswert, daß die beiden übergewichtigen Patienten 3/2 und 3/3, obwohl sie entsprechend ihrer fettfreien Körpermasse deutlich weniger Thiopental erhielten, als ihrem Körpergewicht entsprochen hätte, doch mit die höchsten Blutkonzentrationen der Gruppe aufwiesen (Tab. 11). Demgegenüber erreichten die mageren Patienten,

insbesondere der Patient 3/4, trotz einer höher als üblichen Thiopentaldosierung nur unterdurchschnittliche Blutkonzentrationen. Bei den erreichten mittleren Plasmakonzentrationen ergaben sich für die Übergewichtigen ähnliche Verhältnisse, wobei die eher Untergewichtigen innerhalb der Gruppe allerdings durchschnittliche Plasmakonzentrationen erreichten (Tab. 12). Es ist noch zu prüfen, ob bei den Patienten der Gruppe 3 ein engeres Verhältnis zwischen applizierter Dosis und den erreichten mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen besteht, als bei den Patienten, die nach kg/KG ihre Thiopentaldosis erhielten (Patienten der Gruppen 1 und 2). Die im Plasma erreichten Thiopentalmaxima der Patienten der Gruppe 3 lagen im Median tiefer als in den Gruppen 1 und 2 und haben auch eine geringere Spannweite (Tab. 12).

### 3.4.3. Vergleich der Ergebnisse der Gruppe 3 mit den Ergebnissen der Gruppen 1 und 2

Die Ergebnisse der im Vollblut bestimmten Parameter wie mittlere und maximale Thiopentalkonzentration im Blut und mittlere Konzentration in den Erythrozyten (Tab. 11), können nicht verglichen werden, da sie ausschließlich in der dritten Gruppe bestimmt wurden. Bei dem Vergleich der Mediane und Spannweiten der im Plasma gefundenen mittleren und maximalen Konzentrationen und beim Vergleich der Plasmaproteinbindungsraten (Tab. 14) fällt auf, daß die Gruppe 3 keine gravierenden Unterschiede zu den Gruppen 1 und 2 zeigt, die ihrerseits untereinander gut vergleichbar sind (Tab. 10). Speziell, wenn man die erreichten mittleren Konzentrationen in Plasma und Plasmawasser betrachtet,

| Gruppe   | mittlere Thio.Konz. im Plasma (µg/ml) | maximale Thio.Konz. im Plasma (µg/ml) | mittlere Thio.Konz. im Plasmaw. (µg/ml) | maximale Thio.Konz. im Plasmaw. (µg/ml) | PPB (%)   |
|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------|
| 1 Median | 50,3                                  | 67,1                                  | 6,7                                     | 8,9                                     | 85,3      |
| Spannw.  | 37,8-58,4                             | 59,4-133,3                            | 5,4-9,2                                 | 7,8-20,0                                | 82,5-86,9 |
| 2 Median | 44,6                                  | 72,7                                  | 6,4                                     | 10,1                                    | 84,6      |
| Spannw.  | 25,6-57,7                             | 44,8-92,3                             | 3,8-11,3                                | 6,0-16,6                                | 78,9-87,2 |
| 3 Median | 44,6                                  | 63,3                                  | 6,7                                     | 10,1                                    | 84,9      |
| Spannw.  | 33,7-63,8                             | 48,9-82,7                             | 4,7-11,6                                | 6,2-14,6                                | 81,2-88,8 |

Tab. 14: Mittlere und maximale Thiopentalkonzentrationen in Plasma und Plasmawasser aller drei Gruppen.

die von der bei Gruppe 3 angewandten unterschiedlichen Dosisberechnung noch am ehesten hätten beeinflußt werden können, zeigt sich, daß der Median der mittleren Plasmakonzentration der Gruppe 3 identisch mit den entsprechenden Medianen der Gruppe 2 ist, aber auch zur Gruppe 1 keinen bedeutenden Unterschied aufweist. Dies ist besonders bemerkenswert, da das Durchschnittsalter der Gruppe 3 bei 67 Jahren liegt, und die durchschnittliche Plasmakonzentration insofern eher mit der der Gruppe der älteren Patienten (Gruppe 1) hätte korrelieren müssen, wenn es einen Unterschied in den mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen zwischen jungen und alten Patienten geben würde. Der einzige junge Patient in der Gruppe 3 (3/4) bildet selbst den Median und verändert dadurch nicht die Lage der mittleren Konzentration im Plasma. Die Überlegung, daß die niedrigere mittlere Plasmakonzentration bei den überwiegend älteren Patienten der Gruppe 3 durch insgesamt erniedrigte Plasmakonzentrationen auf Grund der LBM-

Dosierung hervorgerufen wird, läßt sich durch die Spannweite der mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen der Gruppe 3 entkräften, da diese die entsprechende Spannweite der Gruppe 1 nach oben und nach unten hin überschreitet. Es besteht also kein Unterschied zwischen den mittleren Thiopentalkonzentrationen im Plasma der Patienten der dritten Gruppe zu denen der Gruppe 1 und 2 und damit auch kein Unterschied zwischen alten und jungen Patienten. Bei den mittleren Konzentrationen im Plasmawasser ist der Median der Gruppe 3 identisch mit dem Median der Gruppe 1. Der junge Patient in Gruppe 3 (3/4) beeinflusst wieder weder die Lage des Medians noch die Spannweite. Die Spannweite der Gruppe 3 deckt sich weitgehend mit den entsprechenden Spannweiten der ersten beiden Gruppen. Ob die minimal niedrigere mittlere Plasmawasserkonzentration der Gruppe der jungen Patienten eventuell durch eine etwas höhere Plasma-proteinbinderate zu erklären ist, muß im Folgenden noch geprüft werden. Dagegen spricht jedoch, daß der Median der Binderaten der Gruppe 2, wenn überhaupt signifikant, dann eher nach unten im Vergleich zum Median der Gruppe 1 abweicht. Der Median der Binderaten der Gruppe 3 liegt zwischen den entsprechenden Werten der Gruppen 1 und 2. Da wir keine durch die unterschiedliche Dosierung abweichenden Parameter innerhalb der Gruppe 3 ausmachen konnten, gehen wir davon aus, daß es keinen nennenswerten Fehler mit sich bringt, wenn wir die Patienten der Gruppe 3 für die im Folgenden untersuchten Fragestellungen ihrem Alter entsprechend der Gruppe 1 respektive der Gruppe 2 zuschlagen.

### 3.5. Statistische Auswertung der in der Studie gewonnenen Ergebnisse

#### 3.5.1. Abhängigkeit der Plasmaproteinbinderaten von der Thiopentalkonzentration im Plasma

Wie in den Abbildungen 14, 24 und 32 schon demonstriert, zeigen die gemittelten Plasmaproteinbindungsdaten der Patienten der einzelnen Gruppen keine Abhängigkeit von den jeweils mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen. Wir untersuchten diesen Sachverhalt noch einmal zusammenfassend für alle jungen und älteren Patienten, wobei die jüngeren ein Durchschnittsalter von 25 Jahren hatten, und die älteren im Mittel 67 Jahre alt waren. Das Alter der jungen Patienten schwankte von 18 bis 36, das der älteren Patienten von 53 bis 73 Jahre. Stellt man die einzelnen Plasmaproteinbindungsdaten in Abhängigkeit von der jeweils zugehörigen Plasmathiopentalkonzentration graphisch dar (Abb.33), so zeigt sich, daß eine Abhängigkeit der Parameter voneinander nicht besteht. Die aus den Ergebnissen der älteren Patienten ermittelte Regressionsgerade hat eine Steigung von 0,003. Dabei liegt die Steigung 0,0 im 95% Konfidenzintervall. Die Regressionsgerade, die sich aus den Punkten der jungen Patienten ergibt, verläuft ebenfalls nahezu parallel zur X-Achse. Sie hat die Steigung 0,008, wobei die Steigung 0,0 wieder im 95% Konfidenzintervall liegt. Diese Unabhängigkeit der Parameter voneinander wird auch durch einen Korrelationskoeffizienten von + 0,02 bei den älteren Patienten und + 0,05 bei den jüngeren Patienten bestätigt.

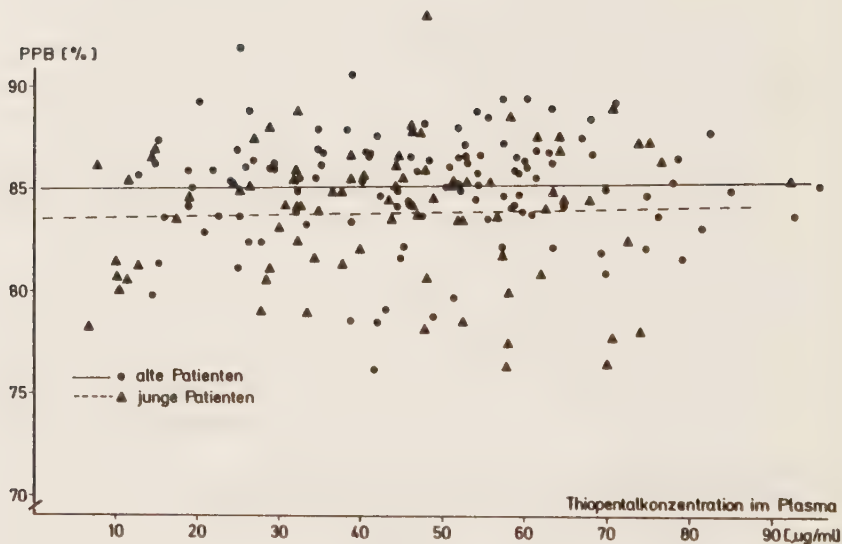


Abb. 33: Plasmaproteinbinderaten der älteren (Punkte) und jüngeren (Dreiecke) Patienten in Abhängigkeit von den Thiopentalkonzentrationen in einem Milliliter Plasma. Die Regressionslinien sind eingezeichnet. Es zeigt sich, daß in beiden Altersgruppen keine Abhängigkeit der Plasmaproteinbinderaten von den erreichten Plasmathiopentalkonzentrationen besteht.

### 3.5.2. Ausmaß der Plasmaproteinbindung bei jungen und alten Patienten

Da die Plasmaproteinbindungsraten innerhalb des in dieser Studie beobachteten Konzentrationsbereiches von ca. 10  $\mu\text{g/ml}$  bis ca. 80  $\mu\text{g/ml}$  (Extremwerte sind hier nicht berücksichtigt) nicht von der Plasmathiopentalkonzentration abhängen, gehen wir wiederum davon aus, daß man für jeden Patienten eine mittlere Plasmaproteinbindungsrate angeben kann, ohne damit Informationen zu unterdrücken. Für die Gruppe der älteren Patienten, die im Schnitt 67 Jahre alt waren, haben wir eine mittlere Plasmaproteinbindungsrate von 85,3% errechnet (Tab. 14). Der entsprechende Median für die durchschnittlich 25 Jahre alte Gruppe der jungen Patienten betrug 84,6% (Tab. 14). Der minimale, und für die Klinik ohnehin irrelevante Unterschied von 0,7% zwischen den beiden Altersgruppen erscheint im Verhältnis zu den Spannweiten vernachlässigbar. Dieser Aspekt wird im Folgenden näher verfolgt.

### 3.5.3. Altersabhängigkeit der Plasmaproteinbindungsrate

Ob die Plasmaproteinbinderaten der alten ( $n = 118$ ) und der jungen Patienten ( $n = 83$ ) einer gemeinsamen Grundgesamtheit entstammen oder nicht, untersuchten wir mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test. Hierzu wurden die Binderaten der zwei Stichproben in aufsteigende Reihenfolge gebracht und in insgesamt 8 gleichgroße Klassen eingeteilt. Die Häufigkeit des Auftretens in jeder Klasse wird gezählt und als Bruch von  $n$  dargestellt. Nach Umrechnung der Daten der kleineren Stichprobe ( $n = 83$ ) auf einen Nenner von 117, wird die Differenz

der Brüche beider Stichproben jeder Klasse gebildet. Die größte Differenz, die Prüfgröße, wird nach Division des Bruches schließlich zum Vergleich mit dem kritischen Wert  $D$  benutzt, der sich für einen Gesamtstichprobenumfang  $> 35$  und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% berechnen läßt nach:

$$D = 1,36 \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 \times n_2} = 0,195 \quad (51)$$

Für die Prüfgröße fanden wir einen Wert von 0,166. Die Prüfgröße erreicht den kritischen Wert nicht. Folglich besteht kein Anlaß, an einer gemeinsamen Grundgesamtheit zu zweifeln.

Es gibt also keinen statistisch zu sichernden Unterschied der Plasmaproteinbindungsraten bei jungen und alten Patienten.

#### 3.5.4. Abhängigkeit der gemittelten Plasmakonzentrationen vom Haematokrit

Die bei einigen Patienten (1/6, 2/2, 2/5, 2/7) auffallend hohen mittleren Plasmathiopentalkonzentrationen bei niedrigem Haematokrit (Tab. 5, 6, 8) gaben zu der Frage Anlaß, ob die Plasmakonzentration von der Höhe des Haematokrits abhängig ist. Wir stellten dazu die mittleren Thiopentalkonzentrationen im Plasma graphisch in Abhängigkeit von den Haematokritwerten der Patienten dar (Abb. 34). Die Abbildung zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen mittlerer Plasmakonzentration und dem Haematokrit nicht besteht (Korrelationskoeffizient: - 0,09). Die Steigung der eingezeich-

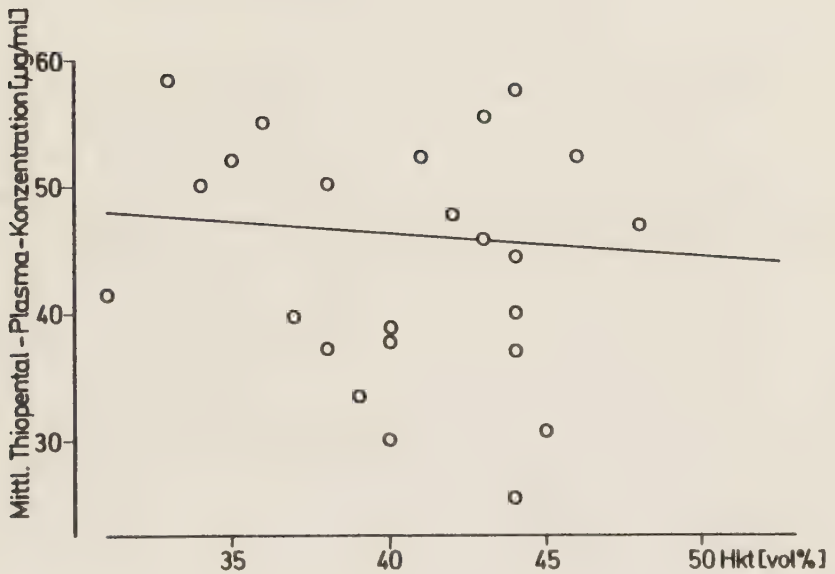


Abb. 34: Mittlere Thiopentalkonzentrationen der einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom jeweiligen Haematokrit. Es läßt sich keine Korrelation der beiden Parameter feststellen.

neten Regressionsgeraden erscheint bei der Streuung der Punkte willkürlich. Die bei einzelnen Patienten beobachtete Koinzidenz von hoher Plasmakonzentration und niedrigem Haematokrit muß demgemäß als zufällig interpretiert werden.

### 3.5.5. Abhängigkeit der Plasmaproteinbinderate von der Konzentration der Plasmaproteine

Das bei mehreren Patienten beobachtete Zusammentreffen zwischen einer hohen Plasmaproteinkonzentration mit einer relativ hohen Proteinbinderate läßt sich ebenfalls graphisch darstellen (Abb. 35). Die Regressionsgerade hat eine Steigung von 0,136. Das bedeutet, daß mit steigender Plasmaproteinkonzentration die Plasmaproteinbinderaten leicht zunehmen. Es erscheint nur logisch, wenn mit einer Konzentrationserhöhung des bindenden Mediums auch der prozentuale Anteil des im Plasma gebundenen Stoffes steigt (siehe auch 4.2.2.). Bedingt durch die Flachheit des Anstiegs ist die Bedeutung dieser Abhängigkeit jedoch nicht sehr groß, da zum Beispiel im Bereich von 59 g/l bis 74 g/l, in dem sich die Proteinkonzentrationen von knapp 90% unserer Patienten bewegten, nur eine durchschnittliche Bindungserhöhung von 2,0% resultiert (Korrelationskoeffizient:  $r = 0,37$ ).

### 3.5.6. Verhältnis von applizierter Dosis zu erreichten mittleren Plasmakonzentrationen unter dem Aspekt der unterschiedlichen Dosierungsvorschriften

Stellt man die mittlere Thiopentalkonzentration im Plasma in Abhängigkeit von der applizierten Dosis graphisch dar (Tab. 15 und 16), so findet sich für die Patienten, die nach kg Körpergewicht dosiert wurden (Tab. 15, Abb. 36), keine Korrelation zwischen Dosis und mittlerer Plasmakonzentration. Bei Dosisunterschieden von 10 mg werden Plasmathiopentalkonzentrationen beobachtet, die um mehr als

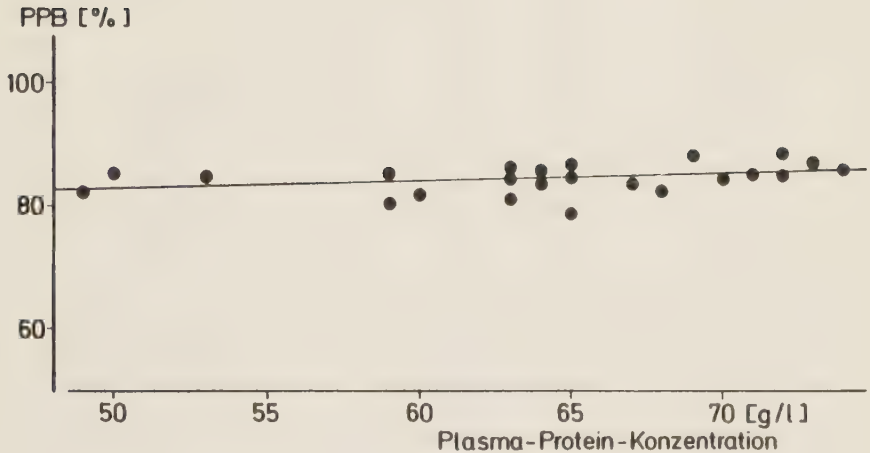


Abb. 35: Abhängigkeit der mittleren Plasmaproteinbinden-  
raten von der Konzentration der Plasmaproteine.

100% voneinander abweichen! Die adipösen Patienten fallen bei der Dosierung nach kg Körpergewicht nicht, wie es nach der Theorie für die Dosierung nach fettfreier Körpermasse zu erwarten wäre, durch überschnittlich hohe Plasmakonzentrationen auf (Patient 2/6, 1/7, 1/2 und 2/1). Entsprechend muß der schlanke Patient 2/9 interpretiert werden, der, obwohl er nach kg Körpergewicht dosiert wurde, die

| Pat.                                                                                                                | Gruppe 1     |               |                              | Gruppe 2     |               |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|------------------------------|--------------|---------------|------------------------------|
|                                                                                                                     | Gewicht (kg) | Dosis (kg/KG) | mittlere Plasmakonz. (µg/ml) | Gewicht (kg) | Dosis (kg/KG) | mittlere Plasmakonz. (µg/ml) |
| 1                                                                                                                   | 66           | 264           | 55,1                         | 103          | 412           | 55,6                         |
| 2                                                                                                                   | 90           | 360           | 52,2                         | 63           | 252           | 25,6                         |
| 3                                                                                                                   | 68           | 272           | 50,3                         | 60           | 240           | 44,6                         |
| 4                                                                                                                   | 63           | 252           | 40,2                         | 65           | 258           | 47,1                         |
| 5                                                                                                                   | 64           | 256           | 39,9                         | 80           | 320           | 37,3                         |
| 6                                                                                                                   | 65           | 260           | 58,4                         | 89           | 356           | 37,1                         |
| 7                                                                                                                   | 90           | 360           | 46,0                         | 52           | 208           | 39,0                         |
| 8                                                                                                                   | 64           | 256           | 52,5                         | 70           | 280           | 47,9                         |
| 9                                                                                                                   | 63           | 252           | 37,8                         | 75           | 300           | 57,7                         |
| Median Gewicht 52 - 103      Dosis 259      mittlere 46,6<br>Gr. 1/2      Gr.1/2 208-412      Plasmakonz. 25,6-58,4 |              |               |                              |              |               |                              |

Tab. 15: Gewicht, applizierte Dosis in(mg/kg/KG) und mittlere Plasmakonzentration der Patienten der Gruppen 1 und 2.

| Patient | Gewicht (kg) | Dosis (nach LBM) | Dosis (nach kg/KG) | mittl.Plasma-konz. (µg/ml) |
|---------|--------------|------------------|--------------------|----------------------------|
| 3/1     | 62           | 240              | 248                | 33,7                       |
| 3/2     | 78           | 265              | 312                | 50,2                       |
| 3/3     | 80           | 280              | 320                | 63,8                       |
| 3/4     | 59           | 280              | 236                | 44,6                       |
| 3/5     | 77           | 285              | 308                | 57,4                       |
| 3/6     | 65           | 280              | 260                | 44,3                       |
| 3/7     | 60           | 215              | 240                | 39,6                       |
| Median  | 65           | 280              | 260                | 44,6                       |
| Spannw. | 59-80        | 215-285          | 236-320            | 37,3-63,8                  |

Tab. 16: Gewicht, applizierte Dosis (LBM) und mittlere Plasmakonzentration der Patienten der Gruppe 3. Zum Vergleich ist die Dosis nach kg Körpergewicht ebenfalls aufgeführt.

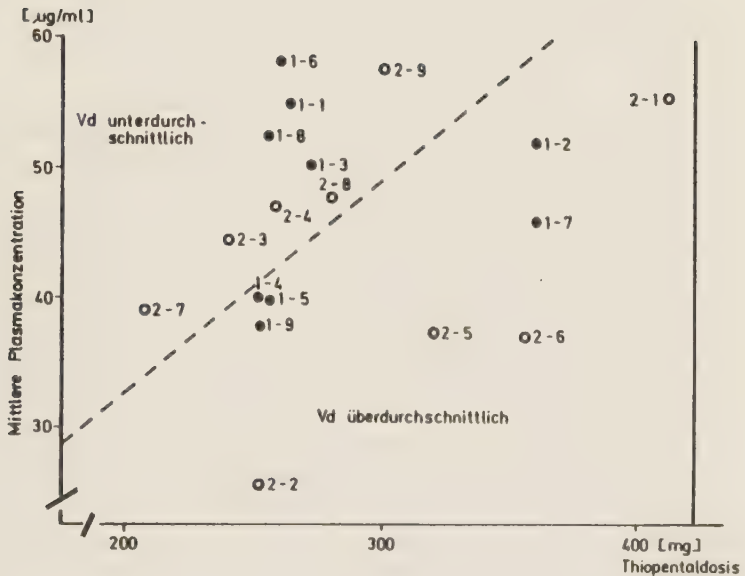


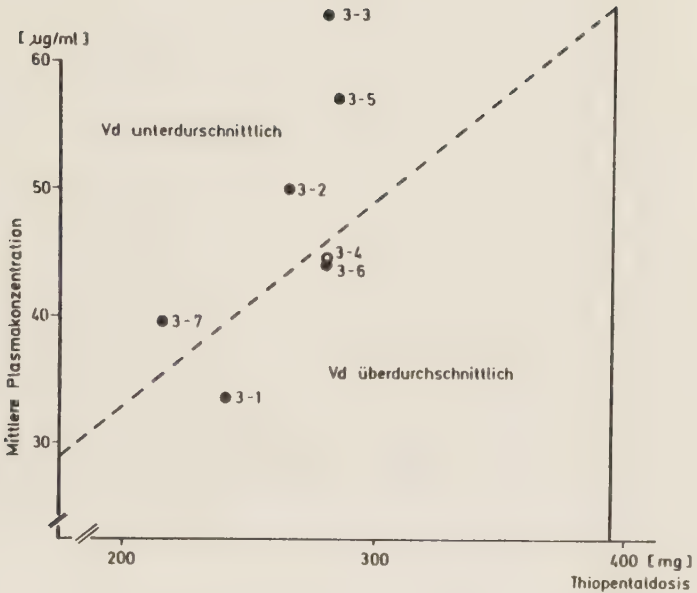
Abb. 36: Dosis/Plasmakonzentrationsverhältnis der nach kg Körpergewicht dosierten Patienten. Das durchschnittliche Verhältnis aller Patienten ist durch die unterbrochene Linie dargestellt und entspricht einem initialen Verteilungsraum von 6,1 Litern (siehe Text) (● = ältere Patienten; ○ = junge Patienten,  $V_d$  = mittlerer apparter Verteilungsraum).

zweithöchste Plasmakonzentration der Patienten dieser Dosisfestlegungsart erreichte.

Mittelt man die erreichten Plasmakonzentrationen ( $\bar{C}$ ) und Thiopentaldosen ( $\bar{D}$ ) aller Patienten, errechnet sich ein mittlerer apparter Verteilungsraum von

$$V_d = \frac{\bar{D}}{\bar{C}} = \frac{281}{46,0} = 6,1 \text{ (Liter).}$$

Dieses durchschnittliche Verteilungsvolumen aller Patienten ist in den Abb. 36 und 37 (In dieser Abbildung sind die gemittelten Thiopentalkonzentrationen gegen die Dosen der Patienten der Gruppe 3 aufgetragen.) durch die unterbrochene Linie dargestellt. Dosis-Konzentrationsverhältnisse unterhalb dieser Linie lassen auf ein eher überdurchschnittliches Verteilungsvolumen des Patienten schließen, Dosis-Konzentrationsverhältnisse oberhalb dieser Linie eher auf ein unterdurchschnittliches. Es fällt auf, daß die adipösen Patienten (1/2, 1/7, 2/1, 2/6) entgegen den Überlegungen von WULFSOHN und JOSHI (60) eher ein überdurchschnittliches Verteilungsvolumen aufweisen, ihr initialer Verteilungsraum also doch eher größer ist als der schlanker Patienten. Betrachtet man die mittlere Plasmakonzentration in Abhängigkeit von der applizierten Dosis bei den Patienten, die nach fettfreier Körpermasse dosiert wurden (Abb.37), stellen wir fest, daß die Schwankungen der Thiopentalkonzentrationen im Plasma, obwohl ein fettbedingter Körpergewichtsunterschied eliminiert sein sollte und dementsprechend eine homogenere Plasmakonzentration zu erwarten gewesen wäre, vergleichbar groß wie in den Gruppen sind, die nach kg Körpergewicht dosiert wurden. Es ist bemerkenswert, daß hier (Abb. 37) die adipösen Patienten (3/2, 3/3) in direktem Gegensatz zu den mageren (3/1, 3/4, 3/6) durch hohe, sogar maximale Plasmakonzentrationen und ein eher unterdurchschnittliches Verteilungsvolumen imponieren, obwohl gerade durch die LBM-Dosierung Unterschiede in der Plasmathiopentalkonzentration, die durch den unterschiedlichen Fettanteil am Körpergewicht hervorgerufen werden, hätten eliminiert sein sollen. Die hohen Plasmakonzentrationen bei den



**Abb. 37:** Dosis/Plasmakonzentrationsverhältnis der nach kg fettfreier Körpermasse (LBM) dosierten Patienten. Das durchschnittliche Verhältnis aller Patienten ist wie in Abb. 36 durch die unterbrochene Linie dargestellt (● = ältere Patienten; ○ = der junge Patient 3/4; Vd = mittlerer apparenter Verteilungsraum).

adipösen Patienten und die niedrigen bei den mageren sind genau das Gegenteil der Zielsetzung einer Dosierung nach fettfreier Körpermasse. Anzumerken ist allerdings bei die-

sen Schlußfolgerungen, daß unser Patientenkollektiv, bei dem nach fettfreier Körpermasse dosiert wurde, im Mittel normalgewichtig war (der gewichtigste Patient wog 80 kg bei 171 cm) und exzessive Adipositas, wie sie in anderen Ländern vielleicht häufiger vorkommt, in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv nicht zu beobachten war.

Anmerkung: Die hier verwendete Methode, das initiale Verteilungsvolumen aus den gemittelten Konzentrationen und den verabreichten Dosen zu schätzen, darf nur als sehr grobes Verfahren gesehen werden, da bei der 1-minütigen Injektionsdauer bereits eine nicht unerhebliche Distribution stattgefunden hat. In den klassischen Methoden der Pharmakokinetik wird ja nach Bolusinjektion aus den rasch abfallenden Konzentrationen durch Rückextrapolation auf den Injektionszeitpunkt ein initiales, apparentes Verteilungsvolumen ermittelt, das - eigentlich wider Erwarten - erheblich größer gefunden worden ist, als das hier errechnete von ca. 6 Litern.

### 3.5.7. Abhängigkeit des Dosis-Konzentrationsverhältnisses vom Alter

Wir untersuchten schließlich noch, ob das Dosis-Konzentrationsverhältnis vom Alter abhängt, wie das HOMER et al. (27) auf Grund unterschiedlich großer Verteilungsräume bei Jungen und Älteren postulieren. Dazu untersuchten wir die Patienten der 1. und 2. Gruppe, da sie nach einer einheitlichen Richtlinie dosiert wurden, und mit einem Durchschnittsalter von 25 respektive 66 Jahren (Tab. 2 und 3) einen genügenden Altersunterschied aufwiesen. Die älte-

ren Patienten der Gruppe 1 erhielten im Durchschnitt 281 mg Thiopental und erreichten eine mittlere Thiopentalkonzentration im Plasma von  $48 \mu\text{g/ml}$ . Daraus errechnet sich im Durchschnitt ein Verteilungsraum von 5,9 l. Die bei den jungen Patienten der Gruppe 2 im Mittel applizierte Thiopentaldosis von 291 mg resultierte in durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von  $43,5 \mu\text{g/ml}$ . Hieraus ergibt sich ein mittlerer Verteilungsraum von 6,7 l. Der bei den älteren Patienten beobachtete Verteilungsraum ist um 11,9% kleiner als der der jungen Patienten. Betrachtet man aber die weite Streuung der Meßpunkte in Abb. 36, so ist die individuelle Variabilität von vergleichsweise viel größerem Gewicht als ein Unterschied von 11,9% zwischen den Altersgruppen. Auf die Anwendung eines statistischen Tests haben wir wegen der großen Variabilität der individuellen Volumenschätzwerte verzichtet.

#### 4. Diskussion

##### 4.1. Methoden, Kritik

##### 4.1.1. Patientenauswahl

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen in der Klinik werden nur dann für die Klinik von Relevanz sein, wenn der Versuchsaufbau dem klinischen Regelfall nahe kommt. Diese Einsicht war für die vorliegende Studie einer der entscheidenden Gesichtspunkte. Die Beschränkung auf die präoperative Routinediagnostik und die nur wenigen grundlegenden Ausschlüsse (siehe 2.1.2.) setzten unserem Patientenkollektiv im Hinblick auf seine Homogenität nur sehr weite Grenzen, wie es der Situation entspricht, die ein Anaesthesist in der Regel bei einer Narkoseeinleitung vorfindet. Die Auswahl der beiden Operationsindikationen, Carotidesobliteration und Tympanoplastik, erwies sich als sehr vorteilhaft, da die für die Versuchsdurchführung notwendigen Maßnahmen den normalen Ablauf einer Narkoseeinleitung nur minimal veränderten. Der Altersunterschied der beiden verglichenen Altersgruppen erscheint uns mit einem Durchschnittsalter von 25 respektive 67 Jahren ausreichend groß. Die Größe der Kollektive (n) halten wir mit 10 bzw. 15 Patienten bei einer experimentellen Studie für ausreichend.

##### 4.1.2. Prämedikation

Über Sinn und Nutzen der Prämedikation gibt es sehr divergente Ansichten. Auch darüber, welche Substanzen für die

Prämedikation geeignet sind, gibt es keine Einmütigkeit. Es ist aber unzweifelhaft, daß die Dosierung dieser Pharmaka an den Zustand des Patienten und den bevorstehenden Eingriff anzupassen ist. Alte Patienten erhalten generell kleinere Dosen. Ein Beispiel: Bei uns werden junge Patienten, die am Mittelohr operiert werden, mit in der Regel relativ großen Thalamonal<sup>R</sup>-Dosen (2 bis 4 ml; Thalamonal<sup>R</sup> ist eine Mischung aus 0,05 mg Fentanylbase und 2,5 mg Dehydrobenzperidol pro ml.) prämediziert. Das ist eine Dosis, die für ältere Patienten sicher nicht geeignet ist. Generell gibt es keine bindende Richtlinie, mit welchen Substanzen prämediziert werden sollte. Am häufigsten werden bei uns aber nach einem Benzodiazepin am Abend die Kombination Thalamonal<sup>R</sup> und Atropin, bzw. Dolantin<sup>R</sup>, Atosil<sup>R</sup> und Atropin, 30 bis 60 Minuten vor Narkoseeinleitung intramuskulär verabreicht, angewandt. Die Art und Weise, wie prämediziert wird, stellt also einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor dar, den wir durch Standardisierung nicht eliminieren wollten, um wieder dem anaesthesiologischen Regelfall nahezukommen.

#### 4.1.3. Probengewinnung und Analyse

Das Thiopentalangebot am Gehirn in den ersten Minuten nach Injektion wird von der Thiopentalkonzentration des arteriellen Blutes am ehesten definiert, während die venösen Konzentrationen anfänglich erheblich tiefer liegen (Abb. 38). Die Auftrennung der Blutproben in Fraktionen erfolgte so rasch nach Abnahme, daß eine Funktionsbeeinträchtigung der Erythrozyten oder die Entwicklung einer relevanten Azidose nicht wahrscheinlich ist. Die Methode der Gleichgewichts-

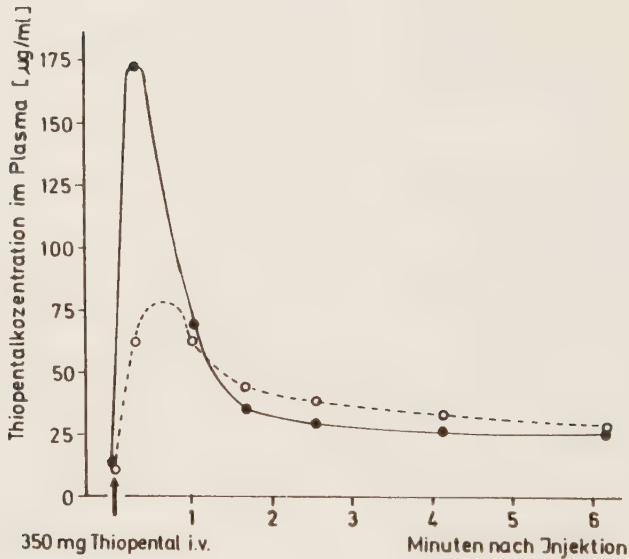


Abb. 38: Arterielle (●) und peripher-venöse (○) Thiopentalkonzentrationen unmittelbar nach Bolusinjektion. In den ersten Minuten besteht eine für unseren Versuch erhebliche Divergenz der beiden Konzentrationen, bedingt durch die Thiopentalanreicherung in den Geweben der Extremität (umgezeichnet nach 17).

dialyse gilt als Standardverfahren zur Bestimmung der nicht proteingebundenen Thiopentalfraktion (41, 52). Speziell im Vergleich zur Ultrafiltration sollen die durch Gleichge-

wichtsdialyse gefundenen Werte der Realität am nächsten kommen (41) und eine kleinere Variabilität der Ergebnisse beinhalten (29). Die quantitative Thiopentalbestimmung mit Hilfe der Gaschromatographie hat sich als geeignete Methode erwiesen. Die in unserer Studie auftretenden hohen Thiopentalkonzentrationen sind mit diesem Verfahren leicht und exakt zu erfassen (Variationskoeffizient unter 3%). Wir können also feststellen, daß sich sowohl die Auswahl der Patienten, wie der Versuchsaufbau im Operationssaal und die Durchführung der Messungen eigneten, die in dieser Studie untersuchten Fragen zu klären.

#### 4.2. Einflußgrößen des Thiopentalangebots am Gehirn

Wie eingangs dargestellt (siehe 1.) erzeugt Thiopental seinen narkotischen Effekt am Gehirn durch die generalisierte, abgestufte Hemmung aller zentralnervösen Strukturen. Die Stärke der narkotischen Wirkung ist zu seiner Konzentration im Gehirn proportional. Da nur die physikalisch im Plasmawasser gelöste Thiopentalsäure die Blut-Hirnschranke ohne Verzögerung überwinden kann (34, 7), ist ihre Konzentration im arteriellen Blut die entscheidende Determinante für die Thiopentalkonzentration im Gehirn, wenn man Unterschiede des Blutangebots am Gehirn und die Hirngewebsaffinität zum Thiopental außer Acht läßt. Das Gehirn erreicht nach weniger als 1 Minute den Konzentrationsausgleich zum Plasma (45, 57). Danach bleibt das Gehirn-Plasmakonzentrationsverhältnis mehr oder weniger konstant, wenn keine zusätzlichen Störfaktoren, z.B. Veränderungen des Säurebasenstatus, auftreten. Bei einem interindividuellen Vergleich des Thiopentalsäuregehaltes im Blut müssen die Auswirkungen von größeren Variationen der

Proteinkonzentration, -zusammensetzung und -affinität zum Thiopental ebenso in Rechnung gestellt werden wie Variationen des Haematokrits und des Säurebasenstatus des Blutes. Wir wollen uns im Folgenden mit den Determinanten des Thiopentalsäureangebots am Gehirn beschäftigen, und zwar:

- der Größe des initialen Verteilungsraumes,
- der Plasmaproteinbindung von Thiopental und ihren Störgrößen, und
- der Bedeutung der Erythrozyten für diese Konzentration.

#### 4.2.1. Bedeutung des initialen Verteilungsvolumens für das Thiopentalangebot am Gehirn

Zunächst zum Aspekt der Größe des initialen Verteilungsraumes! Nach BECKER (4) sind  $42,4 \pm 2,8$  µg/ml Thiopental im Plasma der Schwellenwert für einen narkotischen Effekt. Da er eine mittlere Plasmaproteinbinderate von  $85,6 \pm 0,3\%$  bestimmt hat, entsprechen diese  $42,4$  µg/ml einer Thiopentalkonzentration im Plasmawasser von  $6,3 \pm 0,6$  µg/ml. Diese Angaben stimmen mit den von uns gemessenen durchschnittlichen Thiopentalkonzentrationen im Plasma wie auch des ungebundenen Thiopentals im Plasmawasser in allen 3 Gruppen überein (Tab. 6, 8, 12). Es ist bekannt, daß alte Leute weniger Thiopental für eine Narkoseeinleitung benötigen als junge (12, 14, 18, 27, 28). Ursache dafür könnten z.B. altersbedingte Unterschiede der Pharmakodynamik im Sinne einer höheren Thiopentalempfindlichkeit älterer Menschen oder aber Unterschiede der Pharmakokinetik, nämlich des initialen zentralen Verteilungsvolumens, oder der Plasmaproteinbindung sein. HOMER et al. (28) haben keinen Unterschied der Thiopentalempfindlichkeit zwischen jungen und älteren Patienten

finden können. In einer weiteren Untersuchung haben HOMER et al. (27) als Ursache für den geringeren Thiopentalbedarf zur Narkoseeinleitung bei älteren Menschen gefunden, daß bei ihnen das initiale Verteilungsvolumen wesentlich kleiner und folglich die initialen Blutkonzentrationen höher sind als bei jungen Patienten. Ein kleineres initiales Verteilungsvolumen hätte sich bei unseren älteren Patienten in höheren Plasmakonzentrationen bei vergleichbaren Thiopentaldosen widerspiegeln müssen. Die bei unseren Patienten gefundenen mittleren Dosis-Konzentrationsverhältnisse, dargestellt in Abb. 36, zeigen bei den älteren Patienten im Durchschnitt ein etwas kleineres Verhältnis und deuten auf ein geringfügig kleineres Verteilungsvolumen bei dieser Altersgruppe hin (etwa 10% kleiner). Dieser Unterschied schien uns aber in Anbetracht der großen Variabilität praktisch unbedeutend. Wir stimmen deshalb eher mit den Untersuchungsergebnissen von CHRISTENSEN (14) und JUNG (30) überein, die ebenfalls keinen altersabhängigen Unterschied der initialen Verteilungsvolumina fanden.

#### 4.2.2. Die Plasmaproteinbinderate als Einflußgröße für den Thiopentalsäuregehalt des Plasmawassers

Es ist inzwischen wohl allgemein anerkannt, daß die Blut-Hirnschranke nur von fettlöslichen Arzneimitteln rasch überwunden werden kann, während ionisierte und an Makromoleküle gebundene Pharmaka hierzu nicht in der Lage sind (5, 32, 34, 38, 42). Im Falle des Thiopentals gilt dies nur für die Thiopentalsäure, die bei physiologischem pH-Wert 60% des Thiopentalgehaltes des Plasmawassers ausmacht. Da es sich bei der Medikament-Protein-Interaktion um einen in

Millisekunden in beiden Richtungen reversiblen Prozeß handelt, muß man die plasmaproteingebundenen Anteile ebenso wie das von den Erythrozyten aufgenommene Thiopental als Reservoir betrachten, aus dem ins Gewebe abströmende Thiopentalsäure ohne jede Verzögerung ersetzt wird, bis sich die Konzentrationen der Säure im Plasma- und Gewebswasser einander angeglichen haben. Die Lage des nun erreichten Verteilungsgleichgewichtes ist eine Funktion sowohl der Plasmaproteinbinderate (18, 22) als auch der Thiopentalaufnahme in die Erythrozyten und der pH-Abhängigkeit der Säurekonzentration (53). Da wir keine Altersabhängigkeit der Plasmaproteinbinderate feststellen konnten (siehe 3.5.3.), ist eine Mittelung der Binderaten aller unserer Patienten erlaubt:  $84,8 \pm 2,3\%$  des Thiopentals im Plasma unserer Patienten waren proteingebunden. Über das Ausmaß der Plasmaproteinbindung von Thiopental gibt es in der Literatur eine Vielzahl von unterschiedlichen Mitteilungen, die in Tab. 17 zusammengefaßt sind. Die aus dieser Übersicht deutlich werdenden, teilweise großen Unterschiede lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Methodik (41) und Konzentrationsbereiche erklären (32, 47). In den letzten Jahren (ab 1978) geben nahezu alle Untersucher für den Konzentrationsbereich von 10 bis 50 µg/ml Proteinbinderaten um 85% an. Diese Ergebnisse decken sich hervorragend mit den Ergebnissen der von uns durchgeführten Bestimmungen.

#### 4.2.2.1. Konzentrationsabhängigkeit der Proteinbinderaten

Während die Auswirkungen der unterschiedlichen Methodik auf die Ergebnisse der Bestimmung der Proteinbinderaten, so wahrscheinlich sie auch sein mögen, kaum abzuschätzen sind, lie-

| Untersucher                | Jahr | Me-<br>thode | Meßmethode<br>für<br>Thiopental | Thiopental-<br>konzentrat.<br>(µg/ml) | Binde-<br>raten<br>(%) |
|----------------------------|------|--------------|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| BRODIE e.a. (6)            | 1950 | D            | SP                              | 10 - 50                               | 75                     |
| DAYTON e.a. (15)           | 1967 | D            | SF                              | 0,54 - 20                             | 75 - 91                |
| MARK e.a. (46)             | 1968 | D            | SF                              | 10                                    | 79 - 81                |
| GHONEIM e.a. (21)          | 1975 | D            | SF                              | 10                                    | 72                     |
| KURZ e.a. (39)             | 1977 | D            | SP                              | 23 - 43                               | 92,8                   |
| BECKER (4)                 | 1978 | U            | GC                              | ca.40                                 | 85,6 <sup>+</sup> 0,3  |
| CHRISTEN-<br>SEN e.a. (13) | 1980 | D + U        | HPLC                            | 10                                    | 82,4 - 87,1            |
| MORGAN e.a. (47)           | 1981 | D + U        | HPLC                            | 0,2 - 150                             | 60,4 - 96,7            |
| JUNG e.a. (29)             | 1981 | D + U        | RM                              | 0,05 - 10                             | 84 - 88                |
| BURCH e.a. (8)             | 1981 | U            | HPLC                            | 6 - 150                               | 83,5 <sup>+</sup> 4,4  |
| JUNG e.a. (31)             | 1982 | D            | RM                              | 0,25                                  | 72,4 - 85,2            |

Tab. 17: Übersicht über die von 11 Untersuchern gemessenen Plasmaproteinbinderaten von Thiopental.

D = Gleichgewichtsdialyse, U = Ultrafiltration

SP = Spektralphotometrie, SF = Spektralfluorometrie

GC = Gaschromatographie, RM = Verwendung radioaktiv markierten Thiopentals, HPLC = Hochdruckflüssigchromatographie.

fert unsere Untersuchung wesentliche Einblicke in den Aspekt der Konzentrationsabhängigkeit der Binderaten. Wir haben bei einer über 60 Sekunden gleichmäßigen Verabreichung durchschnittlicher Thiopentaldosen eine maximale Thiopentalkonzentration von 133,3 µg/ml Plasma, bei den meisten Patienten von unter 80 µg/ml gefunden. In diesem Bereich (Thiopental-

konzentrationen unter 10  $\mu\text{g/ml}$  haben wir nicht untersucht) fanden wir keine Abhängigkeit der Plasmaproteinbinderate von der Thiopentalkonzentration (Abb. 33) und stimmen hierin z.B. mit BURCH (9) überein, während MORGAN (47) oberhalb 50  $\mu\text{g/ml}$ , und KURZ (43) im Tierexperiment oberhalb 24  $\mu\text{g/ml}$  eine abnehmende Binderate mit wachsender Thiopentalkonzentration fanden. Gegen eine von KURZ vorgelegte zweite Arbeit (42) ist allerdings einzuwenden, daß der an Kaninchen untersuchte Bereich der Thiopentalkonzentrationen im Plasma nach oben bis 2.500  $\mu\text{g/ml}$  reicht. Konzentrationen vom letztgenannten Ausmaß sind für die Betrachtung am Menschen von keinerlei Bedeutung, da sie bei einer normalen Narkoseeileitung nie erreicht werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis wie MORGAN (47) und KURZ (43) sind im übrigen auch GOLDBAUM (24) und CHRISTENSEN (13) gekommen. Wie kann man nun diese Unterschiede der Resultate vereinen? Zum einen erscheint es logisch, daß die Plasmaproteinbinderate so lange konzentrationsunabhängig ist, solange ausreichend Bindestellen am Makromolekül zur Verfügung stehen. Dies ist eine Funktion der Konzentration sowohl des Liganden, als auch des Makromoleküls. So ist es nur natürlich, daß nach völliger Belegung der Bindestellen, bei sehr hohen Medikamentenkonzentrationen oder niedrigen Makromolekülkonzentrationen, oder Blockade der Bindungsstellen durch am Bindungsort interferierende Substanzen, der ungebundene Anteil zwangsläufig größer wird (23, 32). Die von AVELING et al. (2) gefundene Abnahme der hypnotischen  $\text{ED}_{50}$  von Thiopental (Abb. 2) mit zunehmender Injektionsgeschwindigkeit könnte zwanglos erklärt werden durch das relative Ansteigen der freien Fraktion nach Belegung aller verfügbaren Bindestellen. Die von DAYTON et al. (15) gefundene Zunahme der Plasmaproteinbinderate von Thiopental unter 6  $\mu\text{g/ml}$  erscheint in diesem Zusammenhang nicht relevant, da bei unseren Patienten dieser

Konzentrationsbereich spätestens 32 Sekunden nach Applikationsbeginn überschritten wurde.

#### 4.2.2.2. Abhängigkeit der Binderaten von Konzentration und Zusammensetzung der Plasmaproteine

Saure Arzneimittel wie Thiopental werden überwiegend oder ausschließlich an Albumin gebunden (4, 13, 33). Nur KURZ et al. (40) haben eine Bindung von Thiopental auch an die Globuline des Plasmas gefunden. Wir stellten einen leichten Anstieg der Bindungsraten in Abhängigkeit von der Plasmaproteinkonzentration fest (Abb. 35). Bei dem von uns beobachteten kleinen Konzentrationsbereich der Proteine (ca. 59 bis 74 g/l) waren allerdings weder der Anstieg der Bindungsraten von großer Bedeutung (ca. 2%), noch war die Korrelation zwischen beiden Parametern deutlich ( $r = 0,37$ ). Die Abhängigkeit der Bindungsraten von der Plasmaproteinkonzentration wird erst sichtbar, wenn man experimentell über einen größeren Konzentrationsbereich der Plasmaproteine untersucht. Bei niedrigen Plasmaproteinkonzentrationen nimmt die Plasmaproteinbinderate des Thiopentals deutlich ab (53, 56). Diese Auffassung über eine Abhängigkeit von der Proteinkonzentration wird größtenteils in der Literatur geteilt (13, 21, 23, 24, 32, 48). DAYTON et al. (15) berichteten von einem Patienten mit einer Hypoalbuminaemie (Albumin: 21 g/l, Gesamteiweiß: 38 g/l), der nur eine Plasmaproteinbindungsrate von 66% aufwies, im Gegensatz zu 75% (bei diesem Autor!) bei Normoproteinaemie. Hier ist noch anzumerken, daß den Erythrozyten eine kompensatorische Funktion zufällt, da nach den Untersuchungen von SCHULTZE (53) die Auswirkungen einer veränderten Plasmaproteinkonzentration auf den Thiopentalgehalt

des Plasmas wenigstens teilweise durch eine Thiopentalaufnahme bzw. Abgabe der Erythrozyten gedämpft werden und dadurch größere Effekte auf die Thiopentaldistribution im Blut erst dann zu erwarten sind, wenn es zu einem Zusammentreffen von niedriger Plasmaproteinkonzentration und gleichzeitig niedrigem Haematokrit, wie z.B. im hämorrhagischen Schock, kommt.

#### 4.2.2.3. Altersabhängigkeit der Binderaten

Auch das Lebensalter könnte einen Einfluß auf das Ausmaß der Plasmaproteinbindung haben und auf diese Weise zu dem von mehreren Autoren (12, 14, 18, 27, 28) beobachteten Unterschied zwischen den für eine Narkose benötigten Thiopentaldosen bei jungen und älteren Erwachsenen beitragen. Dieser Aspekt ist, soweit wir wissen, bisher für unterschiedliche Altersgruppen innerhalb des Erwachsenenalters noch nicht untersucht worden. Wir konnten eine solche altersabhängige Veränderung der Plasmaproteinbinderaten bei den von uns untersuchten Altersgruppen nicht feststellen (siehe 3.5.3.). Autoren, die über altersabhängige Unterschiede der Proteinbindungsrate berichten, beziehen sich auf Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen (23, 38, 39, 42, 44) und erklären größtenteils die geringere Bindungsrate bei Säuglingen mit dem Mechanismus der Verdrängung durch den körpereigenen Stoff Bilirubin.

#### 4.2.2.4. Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Plasmaproteinbindung

Bei der Pharmakoneiweißbindung handelt es sich um eine Bin-

dung des gelösten Arzneimittels an kolloidale Eiweiße (54). Es spielen sowohl Ionenbindungen als auch hydrophobe Bindungen eine Rolle. Die hydrophobe Zustandsform eines Arzneimittels (hier die Thiopentalsäure) ist im allgemeinen proteinaffiner als die hydrophile (Thiopentalanionen). Es kann als gesichert gelten (13, 24, 36, 38, 50, 53), daß die Plasmaproteinbindung von Thiopental mit zunehmender Protonenkonzentration abnimmt, während, wie SCHULTZE (53) gezeigt hat, der relative Anteil der Thiopentalsäure in der Azidose durch Aufprägung von  $H^+$ -Ionen zunimmt. Hieraus ist der Schluß zu ziehen, daß es sich bei der Plasmaproteinbindung von Thiopental zu wesentlichen Teilen um die Absorption von Thiopentalanionen handeln muß. Die gleichzeitige Absorption von Thiopentalsäuremolekülen im Sinne einer hydrophoben Wechselwirkung ist damit aber keineswegs ausgeschlossen.

#### 4.2.2.5. Interaktionen an den Thiopentalbindestellen mit Arzneimitteln und körpereigenen Stoffen

Eine Konkurrenz zwischen Thiopental und körpereigenen (z.B. Bilirubin (39, 2)) wie körperfremden Stoffen (z.B. Pharmaka) um die Bindungsstellen am Albumin ist vielfach beschrieben worden (11, 12, 13, 22, 23, 24, 32, 38, 42, 45, 59, 61). Auch die pharmakologische Konsequenz einer solchen Interaktion, die Verstärkung der Thiopentalwirkung, ist bekannt. So läßt sich z.B. ohne weiteres eine Beziehung herstellen zwischen der bei niereninsuffizienten Individuen erniedrigten Binde-rate (21) und ihrem geringeren Thiopentalbedarf zur Narkoseeinleitung (19). Ähnlich interpretieren GHONEIM et al. (21) die Beobachtungen von SHIDEMAN et al. (56), daß eine Stan-

darddosiss von Thiopental bei leberkranken Patienten signifikant länger wirkt. Ebenfalls GHONEIM et al. (22) zeigten, daß nephrektomierte und Sulfonamid-vorbehandelte Ratten niedrigere Binderaten und höhere Gewebskonzentrationen aufwiesen, als die gesunden Tiere. CHAPLIN et al. (11) schließlich versetzten Ratten bzw. Kaninchen, die gerade aus einer reinen Thiopentalnarkose erwachten, durch die Applikation verschiedener entzündungshemmender Medikamente, die Thiopental aus seiner Bindung an Plasmaproteine verdrängen, erneut in Schlaf. Es ist also festzustellen, daß Thiopental aus seiner Proteinbindung durch eine Vielzahl von Medikamenten und auch durch körpereigene Stoffe, wie sie z.B. bei einer Urämie vorkommen (19), verdrängt werden kann, wodurch der freie Anteil zunimmt und die Wirkung verstärkt wird.

#### 4.2.3. Die Bedeutung der Thiopentalaufnahme in intakte Erythrozyten für seine Plasmawasserkonzentration

Da Thiopental in der Säureform biologische Membranen ohne Hindernis passieren kann (34), wird es bei seiner Verteilung im Blut sofort auch in die Erythrozyten aufgenommen. Das von den Erythrozyten aufgenommene Thiopental kann wie das proteingebundene die Blutbahn nicht direkt verlassen (38), determiniert aber wie die Proteinbindung die Konzentration des Thiopentals im Plasmawasser. Auch die Erythrozyten dienen als unmittelbar verfügbares Reservoir, aus dem in die Gewebe abströmende Thiopentalsäure ersetzt wird (35, siehe auch 4.2.2.). Die Erythrozyten haben also für Thiopental eine zu den Plasmaproteinen analoge Transportfunktion und tragen zudem einen Teil zur Definition der Plasmawasserkonzentration bei. Die Erythrozyten haben bei unserer Unter-

suchung im Schnitt 26% des Thiopentalgehaltes eines Milliliters Blut aufgenommen (Tab. 11). Wir bestimmten eine Erythrozytenbinderate von durchschnittlich 82,7% (70,4 bis 92,5). Die hierbei festgestellten interindividuellen Unterschiede waren deutlich größer als die der Plasmaproteinbinderaten der Gruppe 3, die mit 84,9% (81,2 bis 88,8%) in vergleichbarer Höhe liegen (Tab. 13). Der Anteil von 26% einer im Blut vorliegenden Thiopentalkonzentration zeigt, daß Thiopental in einem relevanten Ausmaß in die Erythrozyten aufgenommen wird. Wir haben ein Blut-Plasmakonzentrationsverhältnis im Median von 0,8 gefunden (Tab. 13). MORGAN et al. (47) geben hierfür eine Zahl von 1,0 an, d.h., daß bei deren Patienten Plasma und Erythrozyten gleiche Konzentrationen an Thiopental enthielten. Von BRODIE (6) stammt ein Blut-Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,76 (Berechnung in 53). Unsere in Tab. 13 zusammengestellten Blut-Plasma-Relationen zeigen eine beträchtliche interindividuelle Variabilität (Spannweite: 0,69 bis 0,94), die unsere und BRODIE'S Zahlen nicht in wesentlichen Kontrast zur MORGAN'schen Mitteilung setzt. Wir haben bei unseren Patienten keine Korrelation gefunden zwischen dem Haematokrit und dem prozentualen Thiopentalanteil der Erythrozyten (Abb. 39). Offensichtlich überdeckt die von uns gefundene interindividuelle Variabilität des Thiopentalgehaltes der Erythrozyten diesen Zusammenhang. Dazu ist anzufügen, daß sich unsere Beobachtungen auf einen vergleichsweise kleinen Haematokritbereich von 31 bis 46 vol% (Tab. 5) beschränken. EDWARDS et al. (20) fanden dagegen eine Korrelation der für eine Narkose benötigten Thiopentalmengen mit der Haemoglobinkonzentration, nicht aber mit der Proteinkonzentration des Plasmas, ein Befund, der sich aus unseren Ergebnissen nicht nachvollziehen läßt. Die letzte Untersuchung, die den Aspekt der Aufnahme von Thiopental in die Erythrozyten betrachtet

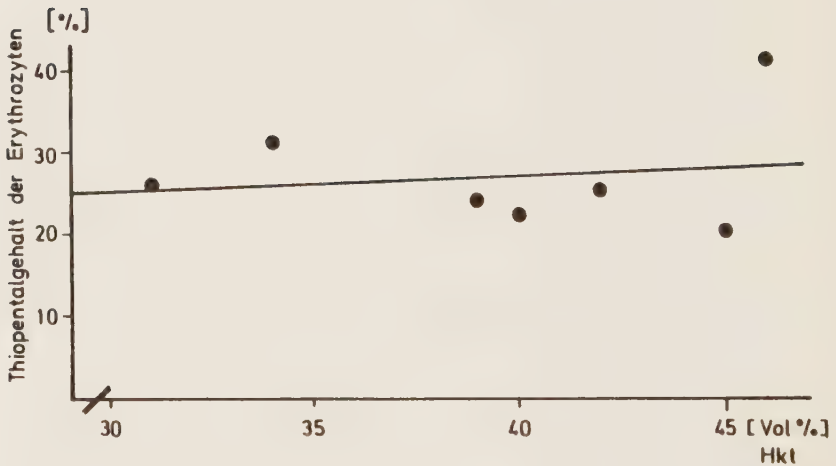


Abb. 39: Eine Auftragung des Thiopentalgehalts der Erythrozyten gegen den Haematokrit belegt, daß zwischen den beiden Parametern keine Abhängigkeit besteht (Daten aus Tab. 5 und 11).

und hier erwähnt werden muß, stammt von KURZ (42). Er untersuchte die Bindung einer  $10^{-4}$  molaren ( $24 \mu\text{g/ml}$ ) Thiopental-lösung an einer 25%-igen Lösung menschlichen Haemoglobins. Er fand eine Binderate der Haemoglobinlösung von 78,2% bei einer gleichzeitig festgestellten Plasmaproteinbinderate

von 87,2%. Quantitative Daten über die Thiopentalaufnahme in intakte Erythrozyten lassen sich aus dieser Mitteilung nicht ableiten.

#### 4.2.4. Abhängigkeit des Thiopentalgehaltes im Plasma- wasser von Plasmaproteinbindung und Erythrozyten- aufnahme - eine Gewichtung

Etwa 60% des Thiopentalgehalts eines Milliliters Vollblut sind an die Plasmaproteine absorbiert gegenüber etwa 26%, die von den Erythrozyten aufgenommen werden. Funktionell wirken beide als Transportmedium und Speicher, deren Affinität die Plasmawasserkonzentration bestimmt. Quantitativ überragt also die Bedeutung der Plasmaproteine, speziell des Albumins, als Thiopentalakzeptor. Wir möchten dennoch auf die kompensatorische Funktion jedes der beiden Reaktionspartner hinweisen (siehe auch 4.2.2.2.), die bei dem Absinken der Proteinkonzentration oder des Haematokrits wesentliche Anteile des freiwerdenden Thiopentals binden (53). Sicherlich sind die Auswirkungen eines gleichzeitigen Abfalls des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration von einem ganz erheblichen Ansteigen des ungebundenen Thiopentals im Plasmawasser gefolgt.

#### 4.3. Zur Bedeutung unserer Versuchsergebnisse für die klinische Praxis

Wir hatten mehrfach darauf hingewiesen, daß unter anderem die Plasmaproteinbinderate den Thiopentalgehalt der Gewebe,

also auch des Gehirns, mitbestimmt. Nun haben wir keinen statistisch zu sichernden Unterschied der Binderaten zwischen jungen und alten Patienten finden können. Die höhere Thiopentalempfindlichkeit älterer Patienten (18, 12, 28) kann also nicht als Effekt einer im Alter reduzierten Plasmaproteinbinderate gesehen werden. Auch das von HOMER et al. (27) gefundene, kleinere initiale Verteilungsvolumen konnte von uns nur im Ansatz bestätigt werden; der Befund, ein um 10% geringeres Volumen der älteren Patienten, erschien in Rücksicht auf die große Variabilität nicht gesichert. Bei der von uns gewählten, relativ langsamen Injektionsgeschwindigkeit haben wir auch keine Konzentrationsabhängigkeit der Plasmaproteinbinderate (Abb. 33) finden können. Dies schließt natürlich nicht aus, daß bei einer erheblich schnelleren Injektionsgeschwindigkeit mit den daraus folgenden, erheblich höheren Thiopentalkonzentrationen doch eine Abnahme der Binderaten zu beobachten gewesen wäre, wie es aus den Untersuchungen von AVELING et al. (2) und KURZ et al. (43) hervorgeht. Eine sehr rasche Injektionsgeschwindigkeit einer vorher gewählten Dosis würde aber voraussetzen, daß man den individuellen Thiopentalbedarf eines Patienten im voraus sicher abschätzen kann; eine *Conditio*, die in der klinischen Praxis nicht existiert. Wir halten deshalb die Empfehlung von AVELING et al. (2), durch sehr rasche Injektion Thiopental einzusparen, für gefährlich und deshalb nicht praktikabel. Die von WULFSON et al. (60) empfohlene Dosierung nach fettfreier Körpermasse, die in unserer Untersuchung keinen nennenswerten Einfluß auf mittlere und maximale Thiopentalkonzentrationen hatte, darf für sich aber das Verdienst in Anspruch nehmen, darauf hingewiesen zu haben, daß bei sehr adipösen Menschen eine Dosierung nach Körpergewicht inadäquat ist. Wir stellen abschließend fest, daß die in der Anaesthesie gebräuchliche Dosierung nach Wirkung keine echte Alternative hat.

## 5. Zusammenfassung

Die zur Narkoseeinleitung erforderliche Thiopentaldosis wird auch vom Schicksal dieses Arzneimittels im Organismus bestimmt. Hier ist zum Beispiel zu denken an Faktoren wie die initiale Distribution im Organismus und die Distribution im Blut. Die Größe des apparenten Thiopentalverteilungsraumes unmittelbar nach Injektion beeinflusst die Intensität der Thiopentalwirkung ebenso wie die Plasmaproteinbindung, oder die Thiopentalaufnahme in die Erythrozyten. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Plasmaproteinbindung von Thiopental während seiner Anflutung bei der Narkoseeinleitung chirurgischer Patienten von der Thiopentalkonzentration abhängt, ob sich die Proteinbinderate mit dem Alter verändert, und wie stark die Thiopentaldistribution im Blut organgesunder Individuen interindividuell variiert. Wir haben an 7 Patienten (darunter 1 junger, 6 ältere Patienten) die Thiopentalaufnahme in die Erythrozyten untersucht, und aus den Thiopental-Plasma-Konzentrationswellen bei 10 jungen und 15 älteren Patienten ihr initiales, apparentes Verteilungsvolumen geschätzt. Schließlich haben wir noch geprüft (bei 7 Patienten), ob durch eine Dosierung nach fettfreier Körpermasse bei dem uns zur Verfügung stehenden Patientengut homogenere Konzentrations-Zeit-Profile in den ersten beiden Minuten während und nach Injektion resultieren. Wir haben unsere Untersuchung auf organ-gesunde Patienten beschränkt, und den normalen Ablauf einer Narkoseeinleitung kaum geändert. Während der einminütigen Injektion von 4 mg/kg KG Thiopental (respektive 5 mg/kg fettfreie Körpermasse) und in der folgenden Minute wurden insgesamt 10 arterielle Blutproben, gleichmäßig über die Zeit verteilt, entnommen und mittels Gaschromatographie auf den Thiopentalgehalt des Plasmas, der Erythrozyten und, nach

Gleichgewichtsdialyse, des Plasmawassers, untersucht. Die Thiopentalkonzentrationen des Plasmas bewegten sich zwischen 10 und 133  $\mu\text{g/ml}$ . In diesem Bereich war die Plasmaproteinbindung nicht konzentrationsabhängig. Wir können jedoch nicht ausschließen, daß bei wesentlich schnellerer Injektion mit den hier wesentlich höheren Thiopentalkonzentrationen das Bindungsvermögen der Plasmaproteine überschritten wird. Zwischen jungen (im Median um 25 Jahre alt) und älteren Patienten (im Median um 66 Jahre alt) bestand bei der Proteinbindung (um 85%) kein Unterschied, doch sind die Binderaten der einzelnen Patienten individuell sehr verschieden, mit 78,9 bis 88,9% im Median. Die aus den Plasmakonzentrationswellen geschätzten, initialen, apparenten Verteilungsvolumina (im Median um 6 Liter) schwankten ebenfalls interindividuell stark und ließen keine echte Altersabhängigkeit erkennen. Ein Einfluß der Plasmaproteinkonzentration auf die Binderaten war nur im Ansatz zu erkennen. Im Durchschnitt haben wir 26% des Thiopentalgehalts eines Milliliters Blut in den Erythrozyten gefunden. Die Bedeutung der Plasmaproteine für die Thiopentalbindung im Blut überwiegt also quantitativ, doch ist eine gewisse kompensatorische Funktion der Erythrozyten nicht zu übersehen. Eine auf die fettfreie Körpermasse bezogene Dosierung verringerte bei unseren Patienten die interindividuellen Unterschiede der Plasmakonzentrations-Zeit-Profile nicht.

6. Literaturverzeichnis

1. Andreasen F (1973) Protein binding of drugs in plasma from patients with acute renal failure. Acta Pharmacol Toxicol 32: 417
2. Aveling W, Bradshaw AA, Crankshaw DP (1978) The effect of speed of injection on the potency of anesthetic induction agents. Anesth Intens Care 6: 116
3. Barry CT, Guy J (1971) Methohexitone and thiopentone. Br J Anaesth 43: 963
4. Becker KE (1978) Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. Anesthesiology 49: 192
5. Bischoff KB, Dedrick RL (1968) Thiopental pharmacokinetics. J Pharm Sci 57: 1346
6. Brodie BB, Mark LC, Papper EM, Lief PA, Bernstein E, Rovenstine EA (1950) The fate of thiopental in man and a method for its estimation in biological material. J Pharmacol Exp Ther 98: 85
7. Brodie BB, Kurz H, Schanker LS (1960) The importance of dissociation constant and lipid-solubility in influencing the passage of drugs into the cerebrospinal fluid. J Pharmacol Exp Ther 130: 20
8. Burch PG, Stanski DR (1981) Thiopental protein binding. Anesthesiology 55: 253
9. Burch PG, Stanski DR (1981) Pharmacokinetics of thiopental in renal failure. Anesthesiology 55: 176

10. Burch PG, Stanski DR (1983) The role of metabolism and protein binding in thiopental anesthesia. *Anesthesiology* 58: 146
11. Chaplin MD, Roszkowski AP, Richards RK (1973) Displacement of thiopental from plasma proteins by nonsteroidal antiinflammatory agents. *Proc Soc Exp Biol Med* 143: 667
12. Christensen JH, Andreassen F (1978) Individual variation in response to thiopental. *Acta anaesthesiol Scand* 22:303
13. Christensen JH, Andreassen F, Jensen EB (1980) The binding of thiopental to serum proteins determined by ultrafiltration and equilibrium dialysis. *Acta Pharmacol Toxicol* 47: 24
14. Christensen JH, Andreassen F, Jansen JA (1982) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopentone. *Anaesthesia* 37: 398
15. Dayton PG, Perel JM, Landrau MA, Brand L, Mark LC (1967) The relationship between binding of thiopental to plasma and its distribution into adipose tissue in man, as measured by a spectrophotofluorometric method. *Biochem Pharmacol* 16: 2321
16. Documenta Geigy (1960) *Wissenschaftliche Tabellen* 6. Auflage, J.R. Geigy A.G., Basel, Schweiz, S. 516
17. Doenicke A (1982) *Klinische Pharmakologie*. In: *Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie*, H. Benzer et al. (Hrsg.), 5. Auflage, Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1982

18. Dundee JW (1954) The influence of body weight, sex, and age on the dosage of thiopentone. Br J Anaesth 26: 164
19. Dundee JW, Richards RK (1954) Effect of azotemia upon the action of intravenous barbiturate anesthesia. Anesthesiology 15: 333
20. Edwards R, Ellis FR (1973) Clinical significance of thiopentone binding to hemoglobin and plasma protein. Br J Anaesth 45: 891
21. Ghoneim MM, Pandya H (1975) Plasma protein binding of thiopental in patients with impaired renal or hepatic function. Anesthesiology 42: 545
22. Ghoneim MM, Pandya HB, Kelly SE, Fischer LJ, Corry RJ (1976) Binding of thiopental to plasma proteins: effects on distribution in the brain and heart. Anesthesiology 45: 635
23. Gillette JR (1973) Overview of drug-protein binding. Ann N Y Acad Sci 6: 17
24. Goldbaum LR, Smith PK (1954) The interaction of barbiturates with serum albumin and its possible relation to their disposition and pharmacological actions. J Pharmacol Exp Ther 111: 197
25. Goldstein A, Aronow L (1960) The duration of action of thiopental and pentobarbital. J Pharmacol Exp Ther 128:1

26. van Hamme MJ, Ghoneim MM (1978) A sensitive gas chromatograph assay for thiopentone in plasma. *Br J Anaesth* 50: 143
27. Homer TD, Stanski DR (1983) The effect of age on thiopental disposition. *Anesthesiology* 59: 245
28. Homer TD, Stanski DR (1983) The effect of increasing age on thiopental dose requirement. *Anesthesiology* 59: 530
29. Jung DM, Mayersohn M, Perrier D (1981) The "ultra-free" ultrafiltration technique compared with equilibrium dialysis for determination of unbound thiopental concentrations in serum. *Clin Chem* 27: 166
30. Jung D, Mayersohn M, Perriere D, Calkins J, Saunders R (1982) Thiopental disposition as a function of age in female patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 56:263
31. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, Calkins J, Saunders R (1982) Thiopental disposition in lean and obese patients undergoing surgery. *Anesthesiology* 56: 269
32. Koch-Weser J, Sellers E (1976) Binding of drugs to serum albumin (part I). *N Engl J Med* 294: 311
33. Koch-Weser J, Sellers E (1976) Binding of drugs to serum albumin (part II). *N Engl J Med* 294: 526
34. Korten K, Miller KW (1979) Erythrocyte ghost-buffer partition coefficients of phenobarbital, pentobarbital, and thiopental support the pH-partition hypothesis. *Can J Physiol Pharmacol* 57: 325

35. Kriegelstein J (1969) Zur Plasmaproteinbindung von Arzneimitteln. *Klin Wschr* 47: 1125
36. Kurz H, Mohr E (1968) Der Einfluß von Azidose und Alkalose auf die Bindung von Arzneimitteln an Plasmaproteine. *Arch Pharm Exp Path* 260: 164
37. Kurz H (1969) Einfluß der Proteinbindung auf die Verteilung von Arzneimitteln nach schneller und langsamer Injektion. *Arch Pharm Exp Path* 263: 233
38. Kurz H (1973) Eiweißbindung von intravenösen Narkosemitteln. *Anaesth Wiederbel* 74: 16
39. Kurz H, Mauser-Ganshorn A, Stickel HH (1977) Differences in the binding of drugs to plasma proteins from newborn and adult man. I. *Eur J Clin Pharmacol* 11: 463
40. Kurz H, Michels H, Stickel HH (1977) Differences in the binding of drugs to plasma proteins from newborn and adult man. II. *Eur J Clin Pharmacol* 11: 469
41. Kurz H, Trunk H, Weitz B (1977) Evaluation of methods to determine protein-binding of drugs. Equilibrium dialysis, ultrafiltration, ultracentrifugation, gel filtration. *Arzneim Forsch/Drug Res* 27/II: 1373
42. Kurz H (1978) Pharmakokinetische Bedeutung der Proteinbindung. *Klin Wschr* 56: 1195
43. Kurz H, Fichtl B (1981) Interrelation between plasma protein binding, rate of injection and the anesthetic effect of thiopental. *Biopharmaceutics Drug Disposition* 2: 191

44. Lindup WE (1975) Drug-albumin binding. Biochem Soc Transact 3: 635
45. Mark LC, Burns JJ, Brand L, Campomanes CJ, Trousof N, Papper EM, Brodie BB (1957) The passage of thiopental into brain. J Pharmacol Exp Ther 119: 35
46. Mark LC, Perel JM, Brand L, Dayton PG (1968) Studies with thiohexital; an anesthetic barbiturate metabolized with unusual rapidity in man. Anesthesiology 29: 1161
47. Morgan MD, Blackman GL, Paull JD, Wol LJ (1981) Pharmacokinetics and plasma binding of thiopental. I: Studies in surgical patients. Anesthesiology 54: 468
48. Ohnhaus EE (1979) Arzneimittelwechselwirkungen durch Beeinflussung der Plasmaeiweißbindung. Internist 20: 225
49. Pollay M, Roberts PA (1980) Blood-brain-barrier: A definition of normal and altered function. Neurosurg 6: 675
50. Rayburn CJ, Whitehead RW, Draper WB (1953) The influence of respiratory acidosis on the plasma levels of thiopental and on the depth of anaesthesia. Anaesth Analg 53:280
51. Sachs L (1972) Statistische Auswertungsmethoden. 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
52. Scholtan W (1978) Bestimmungsmethoden und Gesetzmäßigkeiten der Serumproteinbindung von Arzneimitteln. Arzneimittel Forschung/Drug Res 28: 1037

53. Schultze K (1982) Auswirkungen der Variation von Hämatokrit, Gesamteiweiß- und Wasserstoffionenkonzentration auf die Distribution von Thiopental im menschlichen Blut. Dissertation LMU München, Institut für Anaesthesiologie
54. v. Schwarzenfeld J (1974) Plasmaeiweißbindung. Pharmazie 29: 497
55. Senello LT, Kohn FE (1974) Gas chromatographic determination of thiopental in plasma using an alkali flame ionization detector. Analyt Chem 46: 752
56. Shideman FE, Kelly AE, Lee LE et al. (1949) The role of the liver in the detoxification of thiopental (Pentothal) by man. Anesthesiology 10: 421
57. Shideman FE, Gould TC, Winters WD, Peterson RC, Willner WK (1952) The distribution and in vivo rate of metabolism of thiopental. J Pharmacol Exp Ther 107: 368
58. Sommerkamp H, Bohmke K (1964) Zur Analyse des intracellulären Säure-Basen-Gleichgewichtes im Erythrozyten. Klin Wschr 42: 392
59. Vallner JJ (1977) Binding of drugs by albumin and plasma protein. J Pharm Sci 66: 447
60. Wulfsohn NL, Joshi CW (1969) Thiopentone dosage based on lean body mass. Br J Anaesth 41: 516
61. Yu HY, Sawada Y, Sugiyama Y, Iga T, Hanano M (1981) Effect of sulfadimethoxine on thiopental distribution and elimination in rats. J Pharm Sci 70: 323

## Lebenslauf

Joachim Lueg

|                |                                                                                                                                                                                           |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22. Juni 1958  | geboren in Münster (Westfalen) als<br>2. Sohn des Dr. med. Josef Lueg und<br>seiner Ehefrau Dr. med. Waltraut Lueg,<br>geb. Löhr                                                          |
| April 1964     | Einschulung in Siegen (Westfalen)                                                                                                                                                         |
| September 1969 | Eintritt in das Städt. Gymnasium<br>am Löhrtor in Siegen                                                                                                                                  |
| Juni 1977      | Abitur                                                                                                                                                                                    |
| Oktober 1977   | Beginn des Medizinstudiums in Bonn                                                                                                                                                        |
| August 1979    | Physikum in Bonn                                                                                                                                                                          |
| August 1980    | 1. Staatsexamen in München                                                                                                                                                                |
| März 1983      | 2. Staatsexamen in München                                                                                                                                                                |
| April 1983     | Praktisches Jahr:                                                                                                                                                                         |
| bis März 1984  | Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde:<br>Prof. Naumann, Klinikum Großhadern<br>Innere Medizin:<br>Dr. Holzer, Schwabinger Krankenhaus<br>Chirurgie:<br>Dr. Steinkohl, Harlachinger Kranken-<br>haus |
| Mai 1984       | 3. Staatsexamen und<br>Approbation                                                                                                                                                        |



